



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL

ESCUELA SUPERIOR DE INGENIERÍA QUÍMICA E
INDUSTRIAS EXTRACTIVAS

DEPARTAMENTO DE INGENIERÍA EN METALURGIA Y MATERIALES
SECCIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

“SÍNTESIS Y CARACTERIZACIÓN DE MATERIALES
HÍBRIDOS BASE APS PARA SU POTENCIAL
APLICACIÓN COMO SUSTITUTO DE TEJIDO ÓSEO”

T E S I S

QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
MAESTRO EN CIENCIAS EN INGENIERÍA METALÚRGICA

P R E S E N T A

IQI. CLAUDIA BAUTISTA HERRERA

ASESORES:

DRA. LUCÍA TÉLLEZ JURADO
DR. ROGELIO JIMÉNEZ JUÁREZ



CIUDAD DE MÉXICO,

ENERO 2017



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

SIP 14 BIS

ACTA DE REVISIÓN DE TESIS

En la Ciudad de México siendo las 12:00 horas del día 16 del mes de Diciembre del 2016 se reunieron los miembros de la Comisión Revisora de Tesis designada por el Colegio de Profesores de Estudios de Posgrado e Investigación de ESIQIE para examinar la tesis titulada:

“Síntesis y caracterización de materiales híbridos base APS para su potencial aplicación como sustituto de tejido óseo”

Presentada por el alumno:

BAUTISTA
Apellido paterno

HERRERA
Apellido materno

CLAUDIA

Nombre(s)

Con registro:

B	1	4	0	3	6	5
---	---	---	---	---	---	---

aspirante de:

MAESTRÍA EN CIENCIAS EN INGENIERÍA METALÚRGICA

Después de intercambiar opiniones los miembros de la Comisión manifestaron **SU APROBACIÓN DE LA TESIS**, en virtud de que satisface los requisitos señalados por las disposiciones reglamentarias vigentes.

LA COMISIÓN REVISORA

DIRECTORES DE TESIS


DRA. LUCÍA TÉLLEZ JURADO


DR. ROGELIO JIMÉNEZ JUÁREZ
(EXTERNO)


DR. JOSÉ ORTIZ LANDEROS


DR. HÉCTOR JAVIER DORANTES ROSALES


DRA. ELSA MIRIAM ARCE ESTRADA


DR. CARLOS GÓMEZ YÁÑEZ

EL PRESIDENTE DEL COLEGIO


DR. ENÉAS RANGEL SALINAS

ESTADÍSTICA SUPERIOR DE
INGENIERÍA QUÍMICA E
INDUSTRIAS EXTRACTIVAS
SECCIÓN DE ESTUDIOS
DE POSGRADO E
INVESTIGACIÓN



INSTITUTO POLITÉCNICO NACIONAL
SECRETARÍA DE INVESTIGACIÓN Y POSGRADO

CARTA CESIÓN DE DERECHOS

En la Ciudad de México, D.F. el día 09 del mes de Enero del año 2017, la que suscribe Claudia Bautista Herrera alumna del Programa de Maestría en Ciencias en Ingeniería Metalúrgica, con número de registro B140365, adscrita a la Sección de Estudios de Posgrado e Investigación, manifiesta que es la autora intelectual del presente trabajo de Tesis bajo la dirección de la Dra. Lucía Téllez Jurado y el Dr. Rogelio Jiménez Juárez y cede los derechos del trabajo titulado Síntesis y caracterización de materiales híbridos base APS para su potencial aplicación como sustituto de tejido óseo, al Instituto Politécnico Nacional para su difusión, con fines académicos y de investigación.

Los usuarios de la información no deben reproducir el contenido textual, gráficas o datos del trabajo sin el permiso expreso de la autora y/o directores del trabajo. Este puede ser obtenido escribiendo a las siguientes direcciones cbautistah13@outlook.com. Si el permiso se otorga, el usuario deberá dar el agradecimiento correspondiente y citar la fuente del mismo.

Claudia Bautista Herrera

AGRADECIMIENTOS

Al Instituto Politécnico Nacional

Por haberme abierto las puertas a la educación y por darme los conocimientos y valores para desarrollarme profesionalmente y personalmente.

A la Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas y al Departamento de Ingeniería en Metalurgia y Materiales

Por la formación académica y personal, así como por las facilidades otorgadas para la realización de este trabajo.

Al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACYT)

Por el apoyo económico otorgado para la realización de mis estudios de maestría.

A mis asesores

A la Dra. Lucía Téllez Jurado y el Dr. Rogelio Jiménez Juárez por la dirección de este trabajo.

A mis sinodales

Dra. Elsa M. Arce Estrada, Dr. Héctor J. Dorantes Rosales, Dr. José Ortiz Landeros, Dr. Carlos Gómez Yáñez; por sus sugerencias y comentarios.

DEDICATORIA

A mi familia

A mis padres Rosalía y Juan Carlos, por siempre brindarme su apoyo, por enseñarme a actuar con responsabilidad y respeto, y por motivarme a seguir siempre adelante.

A mi hermana Diana, por sus valiosos y acertados consejos, por ser mi amiga y por su apoyo incondicional.

A Octavio, por su apoyo, comprensión y cariño. Te amo.

CONTENIDO

ÍNDICE DE FIGURAS	I
ÍNDICE DE TABLAS	III
RESUMEN.....	IV
ABSTRACT.....	V
INTRODUCCIÓN.....	VI
OBJETIVOS.....	IX
CAPÍTULO 1. CONSIDERACIONES TEÓRICAS	1
1.1. EL HUESO HUMANO	1
1.2. BIOMATERIALES	2
1.2.1. Generalidades	2
1.2.2. Clasificación de los biomateriales (27).....	6
1.2.3. Biocompatibilidad (20) (27).....	10
1.2.4. Degradación (20).....	13
1.3. BIOCERÁMICOS	15
1.3.1. Generalidades	15
1.3.2. Clasificación de las biocerámicas (20).....	17
1.3.3. Bioactividad	19
1.3.4. Hidroxiapatita	20
1.4. PROCESO SOL-GEL	22
1.4.1. Generalidades del proceso sol-gel.....	22
1.4.2. Obtención de materiales vía sol-gel.....	24
1.4.3. Etapas del proceso sol-gel (39)	26
1.4.4. Precursores	28
1.4.5. Aplicaciones	28
1.5. MATERIALES HÍBRIDOS.....	29
1.5.1. Generalidades	29
1.5.2. Clasificación de los materiales híbridos	30
1.6. SISTEMAS HÍBRIDOS BIOACTIVOS. TRABAJOS PREVIOS.....	32
CAPÍTULO 2. EXPERIMENTACIÓN.....	38
2.1. MATERIALES PRECURSORES	38
2.2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL	40
2.2.1. Síntesis de los materiales híbridos	41
2.2.2. Gelificación.....	44
2.2.3. Envejecido.....	44
2.2.4. Secado	45
2.3. EVALUACIÓN DE LA ESTRUCTURA Y MICROESTRUCTURA.....	45
2.4. EVALUACIÓN DE LA DEGRADABILIDAD.....	47

2.5. EVALUACIÓN DE LA BIOACTIVIDAD DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS.....	48
CAPÍTULO 3 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS.....	49
3.1. SÍNTESIS DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS	49
3.1.1. Hidrólisis-condensación.....	50
3.1.2. Gelificación.....	51
3.1.3. Sinéresis.....	52
3.2. CARACTERIZACIÓN DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS.....	54
3.2.1. Caracterización por difracción de rayos X (DRX).....	54
3.2.2. Caracterización por espectrometría de infrarrojo (FT-IR).....	55
3.2.3. Caracterización por microscopía electrónica de barrido (MEB).....	58
3.3. EVALUACIÓN DE LA DEGRADACIÓN DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS EN SOLUCIÓN BUFFER DE FOSFATOS	60
3.3.1. Variación de pH en solución buffer de fosfatos.....	61
3.3.2. Degradación hidrolítica en solución buffer de fosfatos.....	64
3.3.3. Análisis por espectrometría de infrarrojo (FT-IR)	66
3.4. ANÁLISIS DE LA BIOACTIVIDAD DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS.	71
3.4.1. Análisis por difracción de rayos X.....	71
3.4.2. Análisis por microscopía electrónica de barrido (MEB)	77
CONCLUSIONES.....	86
BIBLIOGRAFÍA.....	87

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1.2.1 CLASIFICACIÓN DE LOS BIOMATERIALES (28)	6
FIGURA 1.2.2 FACTORES QUE AFECTAN LOS PROCESOS DEGRADATIVOS Y MECANISMOS DE DEGRADACIÓN DE LOS BIOMATERIALES (20)	14
FIGURA 1.3.1 CLASIFICACIÓN DE LAS BIOCERÁMICAS	18
FIGURA 1.3.2 INTERACCIÓN DEL COMPUESTO DE APATITA CON FLUIDO CORPORAL SIMULADO (33)	19
FIGURA 1.4.1 RUTAS DE SÍNTESIS DEL PROCESO SOL-GEL (43)	25
FIGURA 1.4.2 FORMAS DE MATERIALES OBTENIDOS POR LA TÉCNICA DE SOL-GEL (39) ..	29
FIGURA 1.5.1 CLASIFICACIÓN HÍBRIDOS CLASE II	31
FIGURA 2.2.1 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA SÍNTESIS DE HÍBRIDOS 1 Y 2 ...	40
FIGURA 2.2.2 PROCEDIMIENTO EXPERIMENTAL PARA LA SÍNTESIS DE HÍBRIDOS 3 Y 4 ...	41
FIGURA 2.2.3 EQUIPO UTILIZADO PARA LA EXPERIMENTACIÓN (43)	43
FIGURA 3.1.1 PÉRDIDA DE PESO DE LOS MATERIALES S1 Y S2 DURANTE LA ETAPA DE SECADO.	52
FIGURA 3.1.2 PÉRDIDA DE PESO DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS S3 Y S4 DURANTE LA ETAPA DE SINÉRESIS.	53
FIGURA 3.1.3 PÉRDIDA DE PESO DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS S3 Y S4 DURANTE LA ETAPA DE SECADO.	53
FIGURA 3.2.1 DIFRACTOGRAMA DE LOS SISTEMAS HÍBRIDOS BASE APS	54
FIGURA 3.2.2 ESPECTROS IR DE LOS SISTEMAS HÍBRIDOS BASE APS.	56
FIGURA 3.2.3 MICROGRAFÍAS DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS PARA LOS SISTEMAS S1 Y S2	59
FIGURA 3.2.4 MICROGRAFÍAS DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS PARA LOS SISTEMAS S3 Y S4	60
FIGURA 3.3.1 CAMBIO DE PH EN PBS A DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN.	61
FIGURA 3.3.2 REACCIONES DE HIDRÓLISIS PARA LOS GRUPOS AMINO	62
FIGURA 3.3.3 REACCIONES DE HIDRÓLISIS DE LOS GRUPOS OH	63
FIGURA 3.3.4 PÉRDIDA DE PESO DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS A DIFERENTES DÍAS DE INMERSIÓN EN PBS.	64

FIGURA 3.3.5 ESPECTROS IR DEL SISTEMA S1 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS	67
FIGURA 3.3.6 ESPECTROS IR DEL SISTEMA S2 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS	68
FIGURA 3.3.7 ESPECTROS IR DEL SISTEMA S3 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS	69
FIGURA 3.3.8 ESPECTROS IR DEL SISTEMA S4 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS.	70
FIGURA 3.4.1 DIFRACTOGRAMAS DEL SISTEMA S1 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS.....	71
FIGURA 3.4.2 DIFRACTOGRAMAS DEL SISTEMA S2 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS.....	72
FIGURA 3.4.3 DIFRACTOGRAMAS DEL SISTEMA S3 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS.....	74
FIGURA 3.4.4 DIFRACTOGRAMAS DEL SISTEMA S4 ANTES Y DESPUÉS DE DIFERENTES TIEMPOS DE INMERSIÓN EN PBS.....	75
FIGURA 3.4.5 DIFRACTOGRAMAS DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS A 1 DÍA DE INMERSIÓN EN PBS	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIGURA 3.4.6 DIFRACTOGRAMAS DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS A 28 DÍAS DE INMERSIÓN EN PBS	¡ERROR! MARCADOR NO DEFINIDO.
FIGURA 3.4.7 MICROGRAFÍA OBTENIDAS POR MEB DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS S1 Y S2 A DIFERENTES PERIODOS DE INMERSIÓN EN PBS	80
FIGURA 3.4.8 MICROGRAFÍAS OBTENIDAS POR MEB DE LOS MATERIALES S3 Y S4 A DIFERENTES PERIODOS DE INMERSIÓN EN PBS	82
FIGURA 3.4.9 MICROGRAFÍAS DE MATERIAL S1 ANTES Y DESPUÉS DE 21 DÍAS DE INMERSIÓN EN PBS.	84
FIGURA 3.4.10 MICROGRAFÍAS DE MATERIAL S2 ANTES Y DESPUÉS DE LA INMERSIÓN EN PBS	84
FIGURA 3.4.11 MICROGRAFÍAS DE MATERIAL S3 ANTES Y DESPUÉS DE LA INMERSIÓN EN PBS	85
FIGURA 3.4.12 MICROGRAFÍAS DE MATERIAL S4 ANTES Y DESPUÉS DE LA INMERSIÓN EN PBS	85

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1.2.1 POLÍMEROS USADOS COMO BIOMATERIALES	7
TABLA 1.2.2 MATERIALES USADOS EN EL CUERPO (26)	10
TABLA 1.3.1 MORFOLOGÍAS OBSERVADAS EN LA HAP CON FORMAS MODULADAS (36)..	21
TABLA 1.6.1 MATERIALES BASADOS EN PDMS-SiO ₂ Y BASADOS EN APS	36
TABLA 2.1.1 PROPIEDADES DE LAS MATERIAS PRIMAS	39
TABLA 2.1.2 COMPOSICIONES DE LOS MATERIALES HÍBRIDOS	40
TABLA 3.1.1 NOMENCLATURA DE MATERIALES	49
TABLA 3.1.2 REACCIONES INVOLUCRADAS EN LA SÍNTESIS DE LOS HÍBRIDOS BASE APS (14).....	50
TABLA 3.2.1 ASIGNACIÓN DE BANDAS PARA LOS MATERIALES HÍBRIDOS	58

RESUMEN

En el presente trabajo se desarrollaron materiales híbridos de los sistemas APS-PDMS y APS-PDMS-TEOS modificados con Ca. Se determinaron las características microestructurales de los híbridos sintetizados y se llevó a cabo la evaluación de su bioactividad y degradabilidad hidrolítica para determinar su potencial uso como regenerador de tejido óseo.

Los materiales se prepararon mediante el procesamiento sol-gel utilizando como precursor orgánico el polidimetilsiloxano (PDMS) y como precursor inorgánico el aminopropiltriethoxi silano (APS) y el tetraetil ortosilicato (TEOS). Las reacciones de hidrólisis condensación se llevaron a cabo en medio ácido (HCl) para los sistemas que contienen TEOS y se utilizó como solvente común al isopropanol. Con la finalidad de proporcionar características bioactivas, se adicionó una sal de calcio ($\text{CaNO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$).

Los materiales se caracterizaron mediante las técnicas de DR-X, MEB, FT-IR. La degradabilidad se evaluó mediante la pérdida de peso y cambios de pH después de que los materiales fueron inmersos en diferentes periodos de tiempo (1, 3, 7, 14, 21 y 28 días) en una solución buffer de fosfatos (PBS) así como los cambios en la morfología de los materiales en los tiempos descritos. La bioactividad fue evaluada por la presencia de una capa de apatita sobre la superficie de los materiales.

Los resultados mostraron la influencia del contenido de APS en las propiedades y características de los materiales híbridos sintetizados, así como su capacidad bioactiva y de degradación.

ABSTRACT

In this work hybrid materials of the APS-PDMS and APS-PDMS-TEOS systems were developed with Ca. The microstructural characteristics of the synthesized hybrids were determined and their bioactivity and hydrolytic degradability evaluation was carried out to determine their potential use as a regenerator of bone tissue.

The materials were prepared by sol-gel processing using polydimethylsiloxane (PDMS) as the organic precursor and aminopropylethoxy silane (APS) and tetraethyl orthosilicate (TEOS) as an inorganic precursor. The condensation hydrolysis reactions were carried out in acid medium (HCl) for systems containing TEOS and used as the common solvent for isopropanol. In order to provide bioactive characteristics, a calcium salt ($\text{CaNO}_3 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) was added.

The materials were characterized by the techniques of DR-X, MEB, FT-IR. The degradability was evaluated by weight loss and pH changes after the materials were immersed in different phosphate buffer solutions (SBF) at different time periods (1, 3, 7, 14, 21 and 28 days) As well as changes in the morphology of materials at the times described. The bioactivity was evaluated by the presence of an apatite layer on the surface of the materials.

The results showed the influence of the APS content on the properties and characteristics of the synthesized hybrid materials, as well as their bioactive and degradation capacity.

INTRODUCCIÓN

Los requerimientos del mundo moderno involucran el uso de materiales con propiedades adecuadas para aplicaciones específicas. Investigaciones recientes se están enfocando al estudio de materiales avanzados obtenidos a partir de materiales híbridos, los cuales constan de una parte orgánica que brinda ductilidad, y una parte inorgánica que forma la matriz y da propiedades termo-mecánicas a los materiales finales (1).

Las enfermedades tales como la osteoporosis y los tumores óseos, se caracterizan por pérdida de masa ósea con deterioro de la microestructura, lo que provoca riesgos de fractura. El tratamiento de dichas enfermedades es un área de gran interés para el desarrollo de nuevos materiales que regeneren el tejido óseo, y evitar de esta manera la reparación de lesiones óseas mediante el reemplazo por prótesis artificiales y/o reconstrucciones quirúrgicas (2)

La investigación en biomateriales ha ido creciendo en los últimos años debido a las necesidades clínicas de reemplazo y regeneración de órganos y tejidos, su uso radica en que posean una funcionalidad prolongada en el cuerpo, y que al degradarse el material permita la regeneración del tejido dañado. Por lo que tienen que ser biocompatibles y/o bioactivos (3).

Hay una creciente necesidad de materiales bioactivos para reemplazar áreas de hueso dañado que son demasiado grandes como para curarse a sí mismas. Este problema se agrava cada vez más con el aumento de la edad y en muchas circunstancias en la población con sobrepeso. Los autoinjertos son la primera elección para la sustitución de hueso, pero como el tamaño de defectos incrementa, nuevas alternativas necesitan ser buscadas (4).

Puesto que los biomateriales diseñados para implantes se encuentran en contacto con el medio fisiológico, el cual es muy activo y con propiedades diferenciadas de unos individuos a otros o de una zona del organismo a otra,

son las características estructurales y morfológicas de su superficie las responsables de su aceptación o rechazo (5).

En años recientes se han desarrollado materiales bioactivos modificados a través del método sol-gel, debido a que presentan buenas propiedades mecánicas como bajo módulo de elasticidad y alta flexibilidad (6). Entre estos materiales están los materiales híbridos, que incorporan químicamente a nivel molecular polímeros para obtener un material con mejores propiedades mecánicas y físicas (7)

El método sol-gel, permite la síntesis de materiales híbridos orgánico-inorgánicos, cuyas propiedades pueden ser modificadas mediante la elección de condiciones de síntesis y precursores adecuados. Este método de síntesis es utilizado debido al uso de especies en estado líquido que lleva a una mezcla a nivel atómico, provocando una distribución homogénea de las especies y una combinación única de sus propiedades. Se produce una red inorgánica por una reacción química en una solución a baja temperatura con fácil control de la composición y de la microestructura (8).

La hibridación o la integración a nivel molecular/atómico de polímeros orgánicos con especies inorgánicas esenciales para la bioactividad (Si-OH e iones de calcio) pueden producir materiales flexibles y bioactivos. Los enlaces Si-O proporcionan un esqueleto siloxano inorgánico, y los polímeros pueden producir híbridos biodegradables (9).

El empleo de APS como precursor en la síntesis de materiales híbridos (10) es más reciente y permite la incorporación de sus grupos amino primarios a la red tridimensional de una matriz esencialmente inorgánica, los cuales pueden ser posteriormente utilizados para el anclaje de diversas moléculas orgánicas, como pesticidas o compuestos antimicrobianos los cuales quedarían unidos químicamente al material de soporte controlándose su liberación a través del control de la fortaleza del enlace químico presente.

El 3-aminopropiltriethoxi silano (APS) se ha usado desde hace décadas como agente acoplante para la organifilización de gran variedad de superficies, tales como vidrio (11), geles de sílice (12), cerámicas y óxidos inorgánicos en general (13). La formación de capas superficiales de APS con grupos amino NH₂ unidos covalentemente a la molécula, pueden servir de anclaje para una multitud de compuestos, como polímeros (14), a estas superficies orgánicas.

García-Perulero (15), sintetizó materiales híbridos utilizando APS como precursor inorgánico, en sustitución de otros alcóxidos tradicionales como el tetraetil ortosilicato (TEOS). La caracterización de estos materiales permitió establecer que la hidrólisis parcial y posterior condensación del APS da lugar a enlaces Si-O-Si en una red inorgánica a la que quedan unidos covalentemente los grupos amino primarios que mantienen su capacidad de reaccionar posteriormente con otras especies.

En este trabajo, la síntesis de materiales híbridos se realizó utilizando APS y TEOS como formador de cadena, y polidimetilsiloxano (PDMS), un polímero lineal que confiere propiedades elastoméricas al material final. Se estudió la influencia del APS en la degradabilidad y bioactividad de los materiales híbridos sintetizados.

OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL:

Sintetizar y caracterizar materiales híbridos, obtenidos por el proceso sol-gel, de los sistemas APS-PDMS y APS-PDMS-TEOS modificados con Ca y evaluar su degradabilidad en medio hidrolítico, así como su capacidad bioactiva.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS:

- Determinar los parámetros de síntesis óptimos para obtener materiales híbridos bioactivos a base de APS.
- Determinar la influencia de la composición de los constituyentes de la fase inorgánica sobre la bioactividad del material híbrido.
- Caracterizar los materiales sintetizados mediante Espectroscopia Infrarroja por Transformada de Fourier (FT-IR) y por Microscopía Electrónica de Barrido (MEB) para determinar la morfología y las características de superficie.
- Evaluar la degradabilidad de los materiales híbridos mediante el % de pérdida de peso y el cambio de pH después de ser inmersos en solución buffer de fosfatos por 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días.
- Determinar, por las técnicas de Difracción de Rayos X (DRX) y MEB, la bioactividad de los materiales híbridos mediante la formación de hidroxiapatita en su superficie después de ser inmersos en solución buffer de fosfatos.

CAPÍTULO 1.

CONSIDERACIONES TEÓRICAS

1.1. El hueso humano

El material biológico estructural más importante en el ser humano es el hueso, un compuesto reforzado con fibra natural que comprende los sistemas esqueléticos de la mayoría de los animales (16). El hueso es uno de los más complejos constituyentes del cuerpo, y esto es debido a las múltiples funciones que tiene que realizar.

El hueso es un compuesto natural de cristales de fosfato de calcio en una matriz de colágeno. La unión de materiales extraños con el hueso puede tener lugar cuando una capa de apatita, similar al hueso en cristalinidad y composición, se deposita de forma espontánea en la superficie en contacto con el plasma sanguíneo. La matriz predominante de fosfato de calcio proporciona al hueso una alta resistencia a la compresión aunque es relativamente frágil. El fosfato de calcio se forma en una estructura de red cristalina hexagonal similar a la hidroxiapatita $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$ (16).

Por lo tanto, la mayoría de los materiales bioactivos se basan en cerámicas, vidrios o vitro-cerámicos que contienen iones de calcio y silicato o fosfatos de calcio (17).

La porción orgánica del hueso consiste sobre todo en una proteína llamada colágeno (tipo I) y una pequeña cantidad de proteínas no colagenosas. El colágeno es fibroso, tenaz, flexible y altamente inextensible, lo cual proporciona al hueso su flexibilidad y capacidad amortiguadora. El colágeno constituye entre 25 y 30 por ciento del peso del hueso seco. El resto del peso del hueso seco representa agua, cerca del 5% por ciento.

La microestructura del hueso es compleja pues contiene muchos componentes, tanto a escala micro como a escala nanométrica. Sin embargo, es importante analizar la macroestructura del hueso porque afecta las propiedades mecánicas del mismo.

Aun cuando el hueso es un sistema material autocurativo y adaptable continuamente, los biomateriales se utilizan para ayudar a individuos con problemas específicos (16). Existen diferentes causas que provocan la pérdida de la continuidad ósea, el hueso es especialmente vulnerable a la fractura en las personas mayores debido a una pérdida de densidad y fuerza con la edad. Este efecto es especialmente grave en las mujeres debido a los cambios hormonales asociados con la menopausia. La densidad ósea disminuye porque las células de crecimiento óseo (osteoblastos) se vuelven progresivamente menos productivas en la fabricación de hueso nuevo y reparación de microfracturas (18).

Para un sustituto óseo se han buscado compuestos que, además de permitir la regeneración, funcionen como soporte mecánico. Los autoinjertos son la primera opción para el reemplazo óseo, pero como el defecto aumenta, es necesario buscar alternativas. Los aloinjertos son también una posibilidad, sin embargo con estos vienen los riesgos de infecciones transmitidas y rechazo de trasplantes. La elección final es por lo tanto los materiales sintéticos de reemplazo óseo.

El uso de materiales bioactivos puede evitar los problemas asociados con la encapsulación fibrosa y la incapacidad de un implante "inerte" para estimular la unión de hueso natural por el proceso de la osteoconducción (17).

1.2. Biomateriales

1.2.1. Generalidades

La utilización de algunos materiales para aplicaciones fisiológicas se remonta a tratados médicos de hace más de 2500 años y en técnicas usadas

por los egipcios, los cuales llegaron a desarrollar sofisticados implantes con fines de distinción social, de igual manera que los griegos y los romanos, o los incas y los aztecas en el continente americano. A pesar de ello, la ciencia de los biomateriales se desarrolla rigurosamente hasta el siglo XX, como respuesta a una necesidad de ofrecer tratamientos paliativos a un buen número de afecciones, accidentes traumatológicos, o desastres asociados a las guerras mundiales (19).

Durante los años cincuenta, el primer objetivo era utilizar materiales inertes, que no tuvieran reacción con los tejidos vivos. La falta de toxicidad de un material específico fue suficiente para considerarla biocompatible. Sin embargo, esta generación de cerámicos, como zirconia o alúmina, no fue reconocida por el organismo, ya que experimenta reacciones de cuerpo extraño (3).

A finales de 1960, el profesor Larry Hench (20) se dio cuenta del potencial del uso de vidrio en el cuerpo para la reparación ósea. Acuñó la siguiente definición de biomaterial: *“material que provoca una respuesta biológica específica en la superficie del material que resulta de la formación de un enlace entre los tejidos y los materiales”*. Esta unión directa del hueso al implante se lleva a cabo por medio de una capa biológicamente activa llamada *hidroxilo carbonato de apatita (HCA)*, que es químicamente y estructuralmente similar a la fase mineral presente en el hueso, proporcionando la unión interfacial (17).

En la década de 1980 el objetivo era implantar cerámicas que reaccionaran con el entorno para producir hueso recién formado, como es el caso de ciertos fosfatos y vidrios de calcio.

En los últimos años, el área de investigación biomédica está en busca de aplicaciones de materiales a la atención sanitaria, los llamados biomateriales, los cuales pueden definirse como materiales implantables que

deben estar en contacto con tejidos vivos con el objetivo final de lograr una correcta interacción biológica entre el material y el huésped.

En la primera Conferencia de Consenso de la Sociedad Europea de Biomateriales (ESB) en 1976, se definió un biomaterial como "un material viable utilizado en un dispositivo médico, destinado a interactuar con sistemas biológicos". Sin embargo, la definición actual de ESB es "*un material destinado a interactuar con sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo*" (3).

Debido a su funcionalidad, los biomateriales deben poseer una combinación de propiedades químicas, físicas, mecánicas y biológicas, características para cada tipo de aplicación en el medio fisiológico interno (21).

En general, los biomateriales están destinados a la interfaz con los sistemas biológicos para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo, y actualmente se utilizan en una serie de aplicaciones diferentes en todo el cuerpo (22) (23). Se pueden encontrar diferentes tipos de materiales dependiendo de la función a realizar o del tejido a reemplazar (3).

Los biomateriales deben ser distinguidos de los materiales biológicos. Un biomaterial se puede definir como cualquier material utilizado para fabricar dispositivos con el objetivo de reemplazar una parte o una función del cuerpo de una manera segura, fiable, económica y fisiológicamente aceptable. Por el contrario, un material biológico es un material producido por un sistema biológico, tal como hueso, piel, madera, algodón, quitina, etc. Además, existen materiales biomiméticos, que no son fabricados por organismos vivos, sino que tienen la composición, estructura y propiedades similares a las de los materiales biológicos (24).

La principal diferencia entre los biomateriales y otra clase de materiales, es su capacidad de permanecer en un ambiente biológico sin dañar el entorno y sin ser dañado en ese proceso. Por lo tanto, los biomateriales están

asociados únicamente con el dominio de la atención de la salud y, en el caso del sistema esquelético, deben tener una interfaz con tejidos o componentes tisulares (25).

El desarrollo de biomateriales en las últimas décadas ha permitido diseñar y preparar dispositivos que están proporcionando excelentes resultados tanto desde un punto de vista quirúrgico como en aplicaciones clínico-farmacéuticas. Los biomateriales son utilizados como componentes habituales en los procesos de reparación, restauración y sustitución de tejidos u órganos humanos que han sufrido daños considerables por causas muy diversas. El desarrollo de materiales implantables requiere de la participación de equipos multidisciplinarios ya que, en general, no es posible encontrar un solo material que reúna todas las propiedades que requiere la aplicación de los mismos. Los sistemas más avanzados están basados en el diseño de materiales compuestos o composites en los que la participación de dos o más componentes proporciona sistemas con un conjunto de propiedades excepcionales.

La implantación de cualquier tipo de biomaterial origina una respuesta del organismo característica que no sólo depende de la composición del biomaterial, sino de factores como la morfología, geometría, propiedades y características de su superficie (21). El requisito esencial para calificar a un material como biomaterial es la biocompatibilidad, que es la capacidad de un material para llevar a cabo una apropiada respuesta en una aplicación específica (26).

Debido a que el objetivo final del uso de los biomateriales es mejorar la salud humana, la función de los tejidos vivos naturales y órganos en el cuerpo, es esencial para entender la relación entre las propiedades, funciones y estructuras de materiales biológicos. Por lo tanto, tres aspectos de estudio sobre los biomateriales pueden preverse: materiales biológicos, materiales de implante y la interacción entre ambos en el cuerpo (27).

Un implante de aplicación biomédica debe poseer características superficiales que promuevan la adhesión celular del tejido, pero no la de bacterias, ya que de lo contrario daría lugar a un proceso infeccioso y al rechazo del dispositivo. La integración ideal de un biomaterial implantado se lograría a través del establecimiento de una unión íntima entre el implante y el tejido receptor, mediante adhesión tisular a la superficie, incluso mediante puentes químicos a través de enlaces covalentes, iónicos o iónico-covalentes entre implante y tejido receptor. Para lograr estas características es conveniente utilizar sistemas con superficies rugosas o incluso porosas que permiten el crecimiento celular y la integración tisular hacia el interior del implante (21).

1.2.2. Clasificación de los biomateriales (28)

Las diferentes clases de materiales utilizados para la fabricación de bio-implantes y bio-dispositivos pueden ser clasificados como lo muestra la Figura 1.2.1.

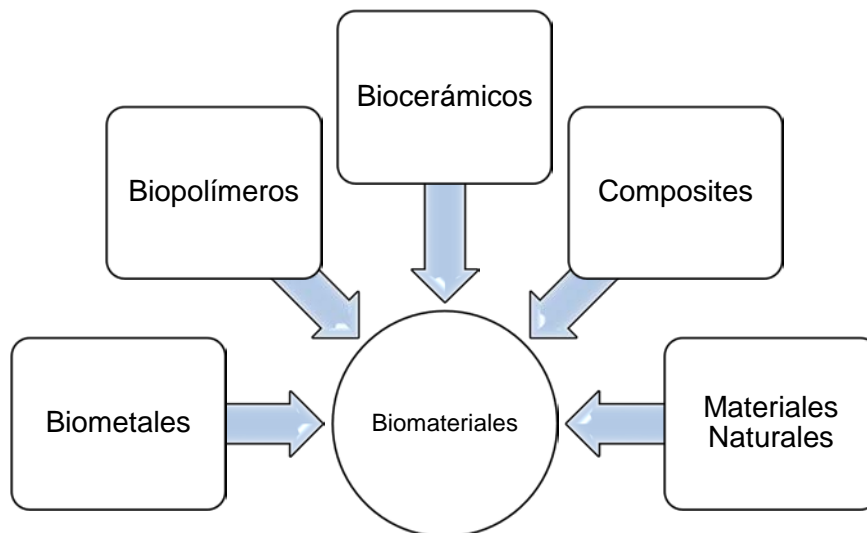


Figura 1.2.1 Clasificación de los biomateriales (29)

Biometales

Los materiales metálicos son comúnmente utilizados para implantes de carga y dispositivos de fijación interna. El método de procesamiento y la pureza del metal determinan sus propiedades. Algunas de estas propiedades son: alta resistencia a la tracción, alto límite elástico, resistencia a la carga cíclica, resistencia a la deformación y resistencia a la corrosión. Por lo general, encuentran aplicaciones en la fabricación de dispositivos de implante tales como prótesis de articulación de cadera, prótesis de articulación de rodilla, implantes dentales, dispositivos cardiovasculares, instrumentos quirúrgicos, entre otros. Los metales y aleaciones más utilizados para aplicaciones de dispositivos médicos incluyen aceros inoxidable, titanio comercialmente puro y sus aleaciones, y aleaciones base cobalto.

Biopolímeros

Desde que Frankel (26) realizara el primer implante de un material polimérico en 1894, la utilización de polímeros con fines biomédicos ha evolucionado. Los polímeros, ya sea de origen natural o sintético, representan el grupo más amplio y variado de biomateriales debido a su gran versatilidad, ya que mediante la adecuada combinación de estructuras e incluso dependiendo del método preparativo, pueden presentar una amplia gama de propiedades. Su morfología macromolecular y su microestructura pueden ser modificadas por medio de reacciones químicas bien establecidas como sustitución selectiva, injerto, entrecruzamiento, etc. (21). La Tabla 1.2.1 muestra algunos ejemplos de biopolímeros (28).

Tabla 1.2.1 Polímeros usados como biomateriales

Polímero	Aplicación
Polietileno de peso molecular ultra alto (UHMWPE)	Articulaciones de rodilla, cadera, hombro
Silicona	Articulaciones de los dedos

Polímero	Aplicación
Ácido poliláctico y poliglicólico	Suturas
Silicona, acrílica, nylon	Tubos traqueales
Acetal, polietileno, poliuretano	Marcapasos cardíaco
Poliéster, politetrafluoroetileno, PVC	Vasos sanguíneos
Nylon, PVC, siliconas	Segmentos gastrointestinales
Polidimetilsiloxano, poliuretano, PVC	Prótesis faciales
Polimetacrilato de metilo	Cemento óseo

Materiales de origen natural

Los biomateriales naturales o biológicos son muy similares a las sustancias macromoleculares que el medio biológico es capaz de reconocer y metabolizar, evitando de esta manera los problemas derivados de la toxicidad y estimulación de una respuesta inflamatoria crónica (30).

Los materiales naturales son principalmente polímeros naturales, como el colágeno, el ácido hialurónico y el quitosano, los cuales se utilizan ampliamente en aplicaciones clínicas. Una característica particular de los polímeros naturales es la habilidad para ser degradados por enzimas presentes naturalmente en organismos vivos, lo cual es una garantía de que el implante será metabolizado por los mecanismos fisiológicos. La velocidad de degradación del material implantado puede controlarse mediante modificaciones químicas y así permitir el diseño de implantes con determinado grado de duración (21).

Biocerámicas (28)

Las cerámicas son materiales inorgánicos, no metálicos, que tienen una fuerza de compresión superior y una inercia biológica que los hacen útiles para

aplicaciones médicas. Estos materiales tienen enlaces interatómicos (iónicos o covalentes) que generalmente se forman a temperaturas elevadas.

Las cerámicas utilizadas en la reparación y reconstrucción de partes del cuerpo dañadas o enfermas se denominan biocerámicas. Estas biocerámicas pueden ser bioinertes (alúmina, zirconia), bioreabsorbibles (fosfato tricálcico), bioactivas (hidroxiapatita, vidrios bioactivos y cerámicas de vidrio), o porosas para el crecimiento de tejidos (revestimiento de hidroxiapatita y revestimiento bioglass sobre materiales metálicos). Su éxito depende de su capacidad para inducir la regeneración ósea y el crecimiento óseo en la interfaz tejido-implante sin la capa de tejido fibroso intermedio.

Compuestos

La palabra compuesto significa "que consta de dos o más partes distintas". Los compuestos consisten en dos fases, una fase continua que se denomina matriz y una fase discontinua que se denomina refuerzo.

Algunas aplicaciones médicas prometedoras de compuestos biomédicos incluyen su uso en reemplazos totales de articulaciones, varillas de columna, discos, placas, postes dentales, tornillos, ligamentos y catéteres. Los principales materiales de refuerzo que se han utilizado en compuestos biomédicos son las fibras de carbono, las fibras de polímero, las partículas de cerámica y las fibras de vidrio con partículas. Dependiendo de la aplicación, los refuerzos han sido inertes o absorbibles. Varios nanocompuestos también se han estudiado en los últimos años que contienen nanotubos de carbono, nanoarcillas, sílice y nanopartículas de hidroxiapatita (31).

La Tabla 1.2.2 muestra un resumen de las aplicaciones de los materiales más comunes usados en el cuerpo así como sus ventajas y desventajas.

Tabla 1.2.2 Materiales usados en el cuerpo (27)

Materiales	Ventajas	Desventajas	Ejemplos
Polímeros (nylon, caucho de silicona, poliéster, Politetrafluoroetileno, etc.)	Elástico Fácil de fabricar	Débil Deforma con el tiempo Puede degradar	Suturas, vasos sanguíneos, otros tejidos blandos, suturas, sonda de cadera, oído, nariz
Metales (Ti y sus aleaciones, Aleaciones Co-Cr, Aceros inoxidables Au, Ag, etc.)	Fuerte Duro Dúctil	Puede corroerse Denso Difícil de hacer	Reemplazo de articulaciones, implantes de raíces dentales, hilos de sutura y punzones, placas óseas y tornillos
Cerámica (alúmina zirconia, fosfatos de calcio incluyendo hidroxiapatita, carbono)	Muy bio-compatible	Frágil No elástico Débil en tensión	Implantes dentales y ortopédicos
Compuestos (carbono-carbono, cemento óseo reforzado con alambre o fibra)	Fuerte, Hecho a medida	Difícil de hacer	Cemento óseo, Resina dental

1.2.3. Biocompatibilidad (21) (28)

Un aspecto muy importante sobre las posibilidades de aplicación de los biomateriales es la necesidad de que tanto los componentes, como los productos que se generan en procesos biodegradativos deben ser biocompatibles.

Una de las características más sobresalientes del organismo humano es que, gracias a su compleja pero estructurada organización, tiene la capacidad de identificar, rechazar o admitir cualquier cuerpo extraño introducido en él. Sus interacciones con el medio fisiológico determinan el período necesario para su reconocimiento y la intensidad del organismo para

rechazar o asimilar el cuerpo extraño introducido y restableciendo el equilibrio interno. El estudio de este tipo de interacciones brinda información sobre la biocompatibilidad del material.

La biocompatibilidad se puede definir como *la aceptabilidad biológica y es el estudio de la interacción de los biomateriales con los tejidos del organismo*. Esta aceptabilidad se puede examinar estudiando la interacción entre el material y los tejidos, y la reacción resultante de la degradación.

La primera evaluación sobre la biocompatibilidad está descrita en la literatura científica del siglo XIX, pero es hasta 1940 cuando se describen los primeros tumores malignos inducidos por la implantación de materiales sólidos, que sin embargo en la práctica clínica demostraban tener alta eficiencia (22).

A partir de la segunda guerra mundial los médicos emprendieron la búsqueda de biomateriales, considerando que estos debían tener las siguientes características:

- No producir respuesta del sistema inmunológico
- No ser tóxico ni carcinogénico
- Ser compatible médicamente

La utilización de nuevos materiales en la clínica humana necesita de una evaluación preclínica que incluye:

- Caracterización físico-química de los materiales
- Evaluación biológica de dichos materiales

Tres factores deben ser considerados en el uso de biomateriales y su investigación de biocompatibilidad. El primero es que la respuesta a materiales individuales específicos podría variar de un sitio de aplicación a otro. Por lo tanto, la biocompatibilidad no sólo depende de las características del material, sino que también debe definirse por la localización en la que se utiliza el material. En segundo lugar, un número creciente de aplicaciones requiere que

el material reaccione específicamente con los tejidos en lugar de ser ignorado por ellos, como se requiere en el caso de un material inerte. En tercer lugar, algunas aplicaciones requieren que el material se degrade con el tiempo en el cuerpo en lugar de permanecer indefinidamente.

Todo proceso de implante puede considerarse un foco de irritación o un estímulo hacia el tejido. La primera reacción será la inflamación, le sigue un proceso reparador, y finalmente una cicatrización.

Como aspectos de la biocompatibilidad del material se pueden describir:

- Procesos iniciales en la superficie del material.
- Respuesta local.
- Corrosión.
- Respuesta sistémica.

La biocompatibilidad de un material implantado es un proceso dinámico con dos vertientes, que comprende los efectos que provoca el organismo receptor en el material implantado y los efectos provocados por el material implantado o de sus productos de degradación en el organismo receptor. Es necesario valorar exhaustivamente todo tipo de interacciones y riesgos asociados con la introducción de sustancias extrañas al organismo.

La biocompatibilidad de un material se determina *in vitro* a partir de la respuesta celular (proliferación, unión, expresión fenotípica) al material, ya que la composición superficial del material y la rugosidad superficial influyen en la respuesta celular.

Los sistemas de ensayos biológicos evalúan el potencial tóxico de los materiales. Los estudios de biocompatibilidad pueden ser realizados directamente sobre el material o sobre una extracción de este.

1.2.4. Degradación (21)

Considerando el tiempo que un biomaterial debe mantener su funcionalidad cuando es colocado en el medio fisiológico como implante quirúrgico o como dispositivo de dosificación, se pueden establecer dos categorías: los bioestables y los biodegradables. Los primeros incluyen a aquellos sistemas que deben tener un carácter permanente ya que corresponde a materiales que idealmente deberían mantener su funcionalidad durante toda la vida del que los soporta. El segundo grupo incluye a los materiales que deben mantener una funcionalidad durante un periodo de tiempo limitado, ya que el organismo humano puede desarrollar mecanismos de regeneración.

La biodegradación constituye un mecanismo útil para eliminar el biomaterial a través de una vía natural después de haber concluido su función, o en un periodo de tiempo razonable para conseguir una acción sostenida en el tratamiento clínico de afecciones. Además, ofrece la oportunidad de que pueda lograrse un proceso de recuperación óptimo, con la recuperación total de la funcionalidad del sistema fisiológico, ya que ha de tenerse en cuenta que una tendencia natural del ser humano es la capacidad que desarrolla para identificar y reaccionar frente a los sistemas extraños en contacto con él.

Los procesos biodegradativos en general resultan muy complejos debido a que están sometidos a la influencia directa o indirecta de muchos agentes y factores que alteran de forma muy sensible los mecanismos y el comportamiento biodegradativo. Esto se debe a que los procesos biodegradativos son muy sensibles a factores muy variados como se puede apreciar en la Figura 1.2.2.

En principio la degradación en el medio biológico depende de las características y propiedades inherentes a los propios materiales, como es la permeabilidad al agua, solubilidad de sus componentes, carácter hidrofílico o hidrofóbico. Pero existen aspectos de naturaleza física que influyen de forma

muy notable en el comportamiento biodegradativo como son la morfología o las dimensiones del dispositivo implantable.

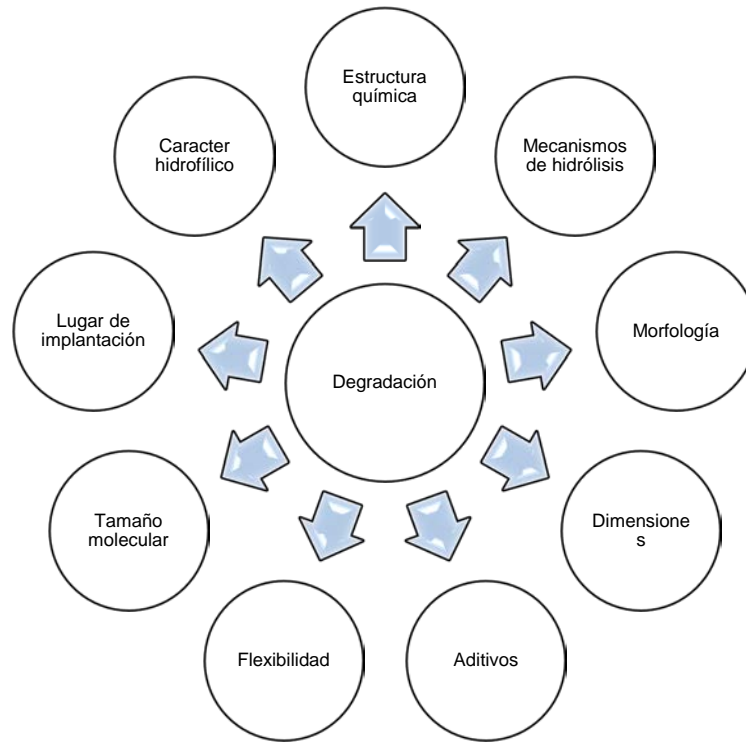


Figura 1.2.2 Factores que afectan los procesos degradativos y mecanismos de degradación de los biomateriales (21)

La estructura química es uno de los aspectos esenciales a considerar en materiales biodegradables, así como los posibles mecanismos hidrolíticos que conducen el proceso biodegradativo y en último extremo a la reabsorción del sistema.

Propiedades importantes que deben tener los materiales biodegradables, se resumen a continuación:

- El material no debe evocar una sostenida respuesta inflamatoria o tóxica tras la implantación en el cuerpo.
- El material debe tener tiempo de conservación aceptable.

- El tiempo de degradación del material debe coincidir con el proceso de curación o regeneración.
- El material debe tener adecuadas propiedades mecánicas para la aplicación indicada, y la variación de las propiedades mecánicas de este con su velocidad de degradación debe ser compatible con la curación o proceso de regeneración.
- Los productos de degradación deben ser no tóxicos y capaces de ser metabolizados y eliminados por el cuerpo.
- El material debe tener una permeabilidad adecuada y procesabilidad para la aplicación prevista.

La cinética de degradación de biocerámicos, o biovidrios, y conversión a HA *in vitro* se evalúan sumergiéndolos en una solución acuosa de fosfatos, como la solución buffer de fosfatos (SBF), a 37 °C, y midiendo la pérdida de peso del material en función del tiempo. Además, el producto de degradación se caracteriza usando técnicas estructurales, químicas y microquímicas. La degradación se acompaña de la disolución de los iones y de las especies solubles en la solución, por lo que también hay un cambio en el pH y la concentración iónica de la solución en función del tiempo.

1.3. Biocerámicos

1.3.1. Generalidades

Las biocerámicas han sido ampliamente utilizadas como materiales de reemplazo óseo en la cirugía ortopédica. En particular, se han aplicado cerámicas de fosfato cálcico, tal como la hidroxiapatita sintética (HA), como cerámicas bioactivas con capacidades de unión ósea. Un material biocerámico, debe estar diseñado para lograr un comportamiento fisiológico específico al ser usado en la construcción de prótesis u órganos artificiales internos (32).

Actualmente, el objetivo principal es obtener cerámicas porosas que actúen como andamios para las células, así como que conduzcan moléculas que sean capaces de inducir la auto-regeneración de los tejidos. Los materiales cerámicos son candidatos adecuados para ser utilizados en la fabricación de andamios de tipo óseo.

Los materiales biocerámicos también pueden estar diseñados para suministrar sustancias biológicamente activas destinadas a reparar, mantener, restaurar o mejorar la función de órganos y tejidos en el organismo. Estos materiales pueden producirse en formas tanto porosas como densas, así como polvos, granulados o recubrimientos (3).

Un fuerte interés en el uso de las cerámicas para aplicaciones biomédicas apareció en los últimos 60 años. Utilizadas inicialmente como alternativas a los metales con el fin de aumentar la biocompatibilidad de los implantes, las biocerámicas se han convertido en una clase diversa de biomateriales, que actualmente incluyen tres tipos básicos: bioinerte, bioactiva (o reactiva superficialmente) y bioreabsorbible. Además, cualquier tipo de biocerámica podría ser porosa para proporcionar crecimiento de tejido (25).

La aparición de las cerámicas bioactivas nace de la necesidad de eliminar el movimiento interfacial que se produce con la implantación de cerámicas bioinertes. Por lo que, en 1967 Hench propone una investigación basada en la modificación de la composición química de las cerámicas y vidrios para que posean reactividad química con el sistema fisiológico y formen una unión química entre el tejido vivo y la superficie del implante. Para 1971, Hench y colaboradores (33) mostraron que el material que desarrollaron podía unirse al hueso, al cual se le denominó Bioglass®, iniciándose así la investigación en el campo de los materiales bioactivos (21).

Se han desarrollado varios materiales tales como fosfatos de calcio, cristales y cerámicas de vidrio capaces de almacenar y posteriormente liberar

de forma controlada fármacos, hormonas, factores de crecimiento, péptidos o ácidos nucleicos (3).

En general, las biocerámicas pueden tener funciones estructurales como reemplazos de las articulaciones o tejidos, y ser utilizadas como recubrimientos para mejorar la biocompatibilidad de los implantes metálicos (25).

La reactividad de la superficie es una de las características comunes de las biocerámicas. Contribuye a su capacidad de unión ósea y su efecto potenciador sobre la formación de tejido óseo. Durante la implantación, se producen reacciones en la interfase material/tejido que conducen a cambios temporales en las características superficiales de los materiales implantados y de los tejidos circundantes (7).

1.3.2. Clasificación de las biocerámicas (21)

Las biocerámicas se pueden clasificar según el tipo de respuesta del tejido, la aplicación a la que se le destinen o las características del material. Pueden prepararse a partir de alúmina, zirconia, carbono, fosfatos de calcio, compuestos que contienen sílice, entre otros.

Durante el diseño de materiales porosos con aplicabilidad en el área biomédica, es importante tener en cuenta la porosidad jerárquica que se puede encontrar en la naturaleza y al imitar esta estructura porosa, esos materiales podrían desempeñar un papel similar a aquellos materiales naturales porosos estructurados jerárquicamente. La escala de porosidad de los materiales naturales varía desde milímetros hasta nanómetros, dependiendo del material y su papel dentro del cuerpo. Los diámetros de poro inferiores a 1 μm son responsables de la bioactividad y la interacción de proteínas, los diámetros de poro entre 1 y 20 μm determinan el comportamiento celular y el tipo de células unidas; los diámetros entre 100 y 1000 μm , son responsables del crecimiento celular, del flujo sanguíneo y de la resistencia mecánica; y los diámetros de

poros mayores de 1000 μm determinan la forma del implante y su funcionalidad.

La Figura 1.3.1 ilustra con mayor detalle la clasificación antes mencionada.

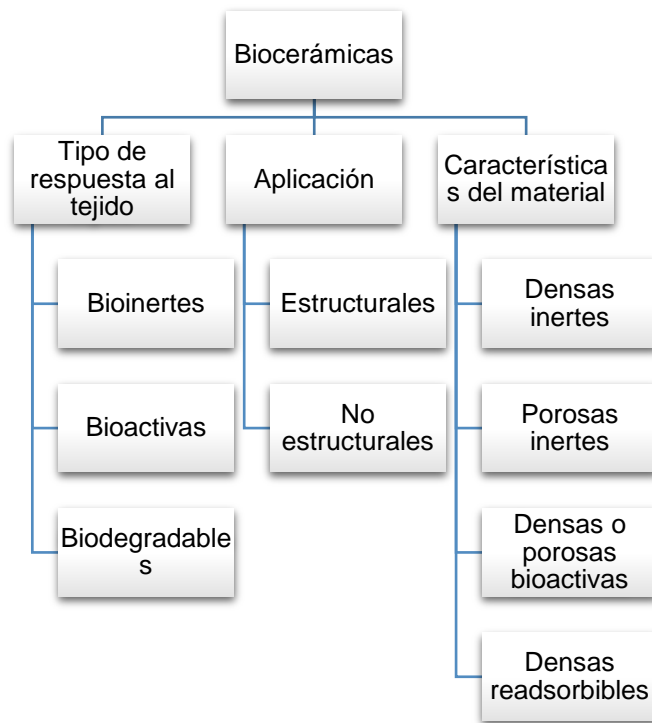


Figura 1.3.1 Clasificación de las biocerámicas

Como se observa en la figura anterior, los implantes de cerámica pueden ser clasificados según el tipo de respuesta al tejido. Las bioinertes son biocerámicas que no reaccionan apreciablemente con el medio al ser implantadas, la alúmina ($\alpha\text{-Al}_2\text{O}_3$) y la zirconia (ZrO_2) son ejemplos típicos de cerámicas bioinertes. Las cerámicas bioactivas promueven y facilitan la formación de una unión entre el material del implante y el tejido circundante. Dentro de este grupo de biocerámicas están los denominados biovidrios y las vitrocerámicas bioactivas. Las cerámicas biodegradables o reabsorbibles son las que se disuelven durante un periodo de tiempo y son reemplazadas gradualmente por el tejido natural, el fosfato tricálcico, $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ es un ejemplo de una cerámica reabsorbible (29).

Los factores que hacen de los biomateriales cerámicos excelentes candidatos para aplicaciones biomédicas son su biocompatibilidad, resistencia a la corrosión, alta dureza, resistencia al desgaste y baja fricción.

1.3.3. Bioactividad

La bioactividad se define como la propiedad del material para desarrollar un vínculo directo, adherente y fuerte y la interfaz con el tejido óseo; y se determina *in vitro* e *in vivo* por la capacidad del material para formar carbonato apatita en la superficie a partir del fluido corporal simulado *in vitro* o fluido biológico *in vivo* en sitios óseos o no óseos.

Un material bioactivo provoca una respuesta biológica específica en la interfaz del material que se traduce en la formación de una unión entre los tejidos y el material. Es intermedio entre reabsorbible y bioinerte.

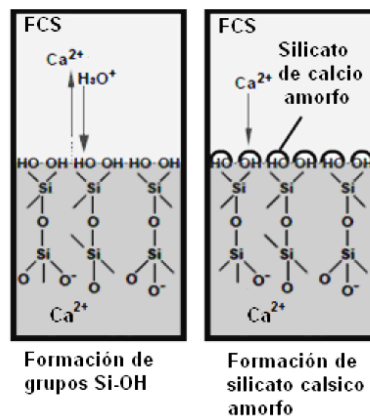


Figura 1.3.2 Interacción del compuesto de apatita con fluido corporal simulado (34)

La bioactividad está relacionada con la autoformación de hidroxiapatita. La osteoconductividad es la propiedad del material que permite el apego, la proliferación, la migración y la expresión fenotípica de las células óseas que conducen a la formación de hueso nuevo en oposición directa al biomaterial. La hidroxiapatita y los fosfatos de calcio se consideran que poseen todas las propiedades anteriores, excepto la osteoinductividad. Sin embargo, aunque

controvertido, se ha informado de que con la composición apropiada, la geometría y la arquitectura, se pueden promover propiedades osteoinductivas (32).





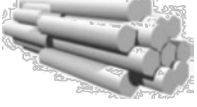

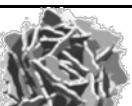

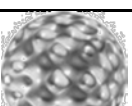


1.3.4. Hidroxiapatita

La hidroxiapatita (HA), es un fosfato de calcio que pertenece a una familia de minerales denominados *Apatitas*. Se ha probado como hueso artificial debido a que es similar al hueso natural, aunque carece de componentes orgánicos tales como colágeno y polisacáridos (35). La HA exhibe una excelente biocompatibilidad con tejidos blandos tales como piel, músculo y encías, lo que la hace un candidato ideal para implantes ortopédicos y dentales o componentes de implantes. También ha sido utilizada en la reparación de tejidos duros, como en reparación ósea, aumento óseo, así como recubrimiento de implantes o actuando como relleno en hueso o dientes. Sin embargo, la baja resistencia mecánica de las cerámicas de HA normales restringe generalmente su uso a aplicaciones de carga baja (36).

El fosfato de calcio se puede cristalizar en fosfato de mono-, di-tri- y tetra-calcio, hidroxiapatita y β -whitlockita, dependiendo de la relación Ca/P, presencia de agua, impurezas y temperatura. La más importante es la hidroxiapatita debido a su presencia en huesos y dientes naturales. La familia de minerales de apatita $A_{10}(BO_4)_6X_2$ cristaliza en prismas rómbicos hexagonales y tiene dimensiones unitarias de celda $a=0.9432$ nm y $c=0.6881$ nm. La relación Ca/P ideal de hidroxiapatita es de 10/6 y la densidad calculada es de 3.219 g/cm³. Entre las propiedades más interesantes de la hidroxiapatita como biomaterial está su excelente biocompatibilidad dado que forma un enlace químico directo con los tejidos duros (27).

Las principales ventajas de la HA sintética son su biocompatibilidad, biodegradabilidad lenta *in situ* y buena capacidad osteoconductiva y osteoinductiva (36). La Tabla 1.3.1 muestra diferentes morfologías observadas de la hidroxiapatita.

Tabla 1.3.1 Morfologías observadas en la HAp con formas moduladas (37).

Forma	Nombre en la literatura	Rango aproximado de tamaño
	Esfera irregular, sin forma,	5 nm–200 μ m
	Esfera, microsfera, nanosfera, bola	10 nm–1000 μ m
	Varilla, aguja, tubo, filamento, fibra, alambre, bata, prisma, gusano, prisma hexagonal, plaquetas, listón, tira.	Longitud: 10 nm–150 μ m Diámetro: 3 nm–50 μ m
	Placa, escama, hoja	Longitud: 40 nm–50 μ m Ancho: 20nm–35 μ m Espesor: 5 nm - 3 μ m
	Esmalte prisma-como estructuras, racimos de nanotubos, la disposición orientada de las agujas empacadas	Longitud: 200 nm–80 μ m, Ancho: 100 nm–50 μ m
	Diente de león, crisantemo, flor, estructura plumosa, manojo de fibras	1–8 μ m
	Hoja, escama, hoja, placa	800 nm–10 μ m
	Flor	700 nm–60 μ m
	Microesfera porosa, esfera mesoporosa	0.5–7 μ m
	Nanorods autoensamblados	1.5–2.5 μ m
	Pesa	2–3 μ m

La hidroxiapatita (HAP) es un biocristal, formado por átomos de calcio, fósforo, e hidrógeno, de acuerdo con la fórmula $[\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2]$. La hidroxiapatita en los tejidos mineralizados reviste una gran importancia ya que se ha demostrado que es un material biocompatible, con aplicación biomédica en odontología, ortopedia y cirugía máxilofacial. En la naturaleza se le encuentra formando parte de rocas metamórficas. En los tejidos vivos, la hidroxiapatita y sus precursores están organizados en diferentes grupos animales como los corales, estrellas de mar, etc. (38).

La importancia general de la HA y sus derivados ha conducido también a numerosas aplicaciones industriales y tecnológicas no médicas, por ejemplo, como catalizador de reacciones químicas tales como la adición de Michael y la oxidación del metano, materiales para láseres, materiales de fluorescencia, conductores iónicos y sensores de gas. La HA sintética también se puede utilizar en la columna de cromatografía para el fraccionamiento simple y rápido de proteínas y ácidos nucleicos. Por otra parte, se ha demostrado que la HA presenta calidades muy conveniente para los procesos de tratamiento de agua y la remediación de los suelos contaminados con metales pesados (37).

Aunque la hidroxiapatita no soporta carga mecánica, es termodinámicamente estable al pH del cuerpo, muy cercana en composición química y se hace parte de la matriz ósea creciente a través de un proceso llamado oseointegración (16).

1.4. Proceso Sol-gel

1.4.1. Generalidades del proceso sol-gel

Una técnica atractiva para sintetizar vidrios y cerámicas altamente bioactivas y biocompatibles es el proceso sol-gel. Es un proceso de síntesis de una red inorgánica por reacción química en solución a baja temperatura. Este método permite la síntesis de cerámicas homogéneas, tanto de grano fino como de grano grueso y ofrece un control de pureza química y cristalina. El

método sol-gel permite la preparación de productos en diferentes formas físicas, tales como polvos ultrafinos, monodispersos y muy reactivos, piezas monolíticas de forma definida (ópticamente limpias), recubrimientos y fibras. Estos son considerados materiales bifásicos, donde las fases orgánicas e inorgánicas son mezcladas a escalas nanométricas o micrométricas, y sus propiedades se derivan de una sinergia entre las contribuciones individuales de las dos fases. Dependiendo de la naturaleza de la interacción entre los componentes, estos materiales se dividen en dos clases. En la clase I, los compuestos están integrados por enlaces débiles; en la clase II, las fases están unidas entre sí a través de enlaces químicos fuertes (39).

El método sol-gel se desarrolló desde hace más de 40 años como una alternativa tecnológica para la preparación de vidrios y cerámicos a temperaturas considerablemente bajas. Jeffrey Brinker es ampliamente reconocido por ser pionero en la química sol-gel (40). Sus esfuerzos iniciales fueron dirigidos al procesamiento de vidrios refractarios como el cuarzo a bajas temperaturas. Posteriormente, fijó su atención en la preparación de materiales porosos útiles para un amplio rango de aplicaciones incluyendo recubrimientos antireflejantes, sensores, membranas, adsorbentes y aislantes térmicos y acústicos. Su trabajo más importante es la publicación del libro *Sol-Gel Science* en 1990, el cual permanece como la más alta referencia citada en este campo. Otro pionero en el campo de la química suave es Jacques Livage con los trabajos de biomineralización para obtener materiales de vidrio bajo condiciones particularmente suaves (2). En México, uno de los pioneros en este campo fue el Dr. Antonio Campero Celis, quien formó un grupo de investigación en la ciencia sol-gel, en los años ochenta (40).

Inicialmente el proceso sol-gel producía sólidos, vidrios, fibras ópticas, objetos grandes como espejos o lentes formados con precisión a baja temperatura, siendo esto su mayor ventaja comparado con los métodos de obtención tradicionales. Con el tiempo este proceso ha sido mejorado y reorientado para obtener diversos materiales con tamaño de partícula hasta

del orden de nanómetros, los cuales presentan un gran potencial tecnológico (41).

De las ventajas más importantes es que los precursores como los alcóxidos son frecuentemente volátiles y fáciles de purificar, se obtienen materiales porosos que pueden ser tanto amorfos como nanocristalinos, así como un buen control para la modificación química del precursor (42).

El proceso sol-gel también presenta ciertas desventajas, como la diferencia en la cinética de hidrólisis de los diferentes alcóxidos empleados, la existencia de reactivos intermediarios, la gran cantidad de solvente utilizado y el desprendimiento de agua formada en la policondensación. Así como también el largo tiempo en la etapa de envejecido en piezas monolíticas, fibras y películas, que generalmente son varias semanas e incluso meses, y finalmente, el drástico encogimiento que sufre el material en la etapa de secado. Otra desventaja es el elevado costo del proceso, ya que los precursores son caros además de una limitada escala de producción. El tiempo de secado es largo y particularmente requiere cuidado y control. Estas significativas limitaciones hacen énfasis en la necesidad de optimizar los materiales sol-gel (43).

1.4.2. Obtención de materiales vía sol-gel

Este proceso consiste básicamente en la formación de redes compuestas por elementos inorgánicos obtenidos a través de dos reacciones químicas simultáneas que son la hidrólisis y condensación. Éstas se inician a partir de una solución homogénea de alcóxido, solvente, agua y un catalizador, este último puede o no ser usado, y lo anterior depende básicamente del tipo de material y su aplicación final (40).

La Figura 1.4.1 muestra las diferentes rutas de síntesis del proceso sol-gel. Dependiendo de la aplicación específica, estas etapas se pueden extender, alterar o, con la excepción de solvatación y gelificación, se eliminan

por completo. Lo que permanece constante para la producción de materiales bioactivos derivados de sol-gel son las etapas que permiten que se produzcan reacciones de hidrólisis y condensación (8).

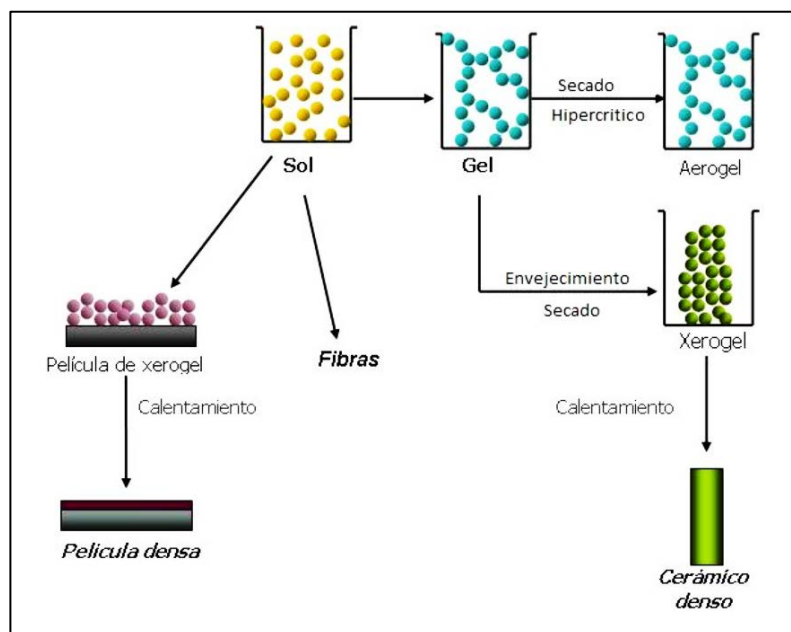


Figura 1.4.1 Rutas de síntesis del proceso sol-gel (44)

El proceso sol-gel depende del componente que actúa como formador del gel (matriz). Cuando las composiciones están bien definidas y las impurezas son cuidadosamente controladas, existen dos métodos para la obtención de formadores de red:

✚ Método de condensación

Consiste en el uso de materia prima en forma de partículas coloidales. Esta reacción es muy conocida en el caso del ácido salicílico, pero otros compuestos como el ácido vanádico y fosfatos, presentan las mismas propiedades.

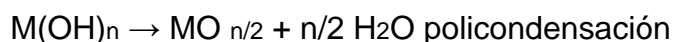
✚ Método de hidrólisis-policondensación

Este método está basado en la hidrólisis-policondensación de alcóxidos. Un alcóxido es un compuesto de fórmula $M(OR)_n$, donde M es el

cación y –OR es un radical proveniente de un alcohol llamado grupo alcoxi. La hidrólisis del alcóxido o mezcla de varios alcóxidos, usualmente se efectúa en una solución de alcohol o hexano lo que permite generar una estructura polimérica.

La reacción de sol-gel ocurre cuando un alcóxido metálico reacciona con agua para formar un hidróxido metálico, el cual condensa en una secuencia metal-oxígeno-metal, con la liberación de agua y alcohol. Dicho metal puede ser aluminio, estaño, cesio, titanio, zirconio, sílice, entre otros.

Un mecanismo simple de la hidrólisis-policondensación es:



En el caso de tener dos alcóxidos, se puede formar un producto intermedio el cual corresponde a un alcóxido doble antes de llevarse a cabo la hidrólisis. Este alcóxido doble se forma ya que es más estable que los alcóxidos por separado. Al ser más estable, la etapa de hidrólisis resulta más lenta y por lo tanto más controlable.

Las condiciones del proceso de gelificación influyen sobre la estructura, el volumen y tamaño de poro del gel. Estas propiedades dependen de factores como la proporción agua/alcóxido, concentración y naturaleza química de los alcóxidos, entre otros.

El control de pH es importante en todo el proceso, ya que puede afectar a la funcionalización del polímero y a la gelificación de la red de sílice. El pH también puede causar degradación de polímeros durante la síntesis híbrida (2).

1.4.3. Etapas del proceso sol-gel (40)

1) Hidrólisis. La primera etapa del proceso es la hidrólisis del alcóxido, y puede ser catalizada por medio de un ácido o una base, en esta etapa se

obtienen soles, es decir una suspensión de aspecto similar a una disolución, que contiene partículas de tamaño inferior a 100 nm, y se forman grupos silanol (Si-OH) al tiempo en que se libera el alcohol correspondiente (ROH).

2) Condensación. Los grupos silanoles comienzan a polimerizar por medio de la condensación, así se van formando estructuras tridimensionales unidas por enlaces siloxano (Si-O-Si) al irse eliminando el agua y el alcohol. Al final de la segunda etapa de condensación se forma un gel sólido, más o menos compacto y denso, lo cual dependerá de las condiciones de secado. Las estructuras tanto del *sol* como el *gel* formado en las primeras etapas, dependen fuertemente de las condiciones de la reacción inicial como son la temperatura, tipo de catalizador, y velocidades relativas de hidrólisis y condensación.

3) Gelificación. Es el proceso en el que una solución pierde su fluidez y toma la apariencia de un sólido elástico. La evolución química del sistema no es esencialmente afectada por la gelificación; la estructura, composición y las propiedades del gel continúan cambiando con el tiempo en el proceso siguiente llamado envejecido.

4) Envejecido. En este proceso ocurre una remoción del solvente a causa del encogimiento del *gel* y también puede ocurrir una disolución y reprecipitación de partículas, estos fenómenos también afectan a las propiedades químicas y estructurales del gel. Un *gel* no es estático durante el envejecimiento ya que continúan ocurriendo simultáneamente las reacciones de hidrólisis y condensación. Una fuerte variación en los cambios físicos y químicos puede ocurrir después de la gelificación, aun cuando la evaporación sea prevenida. Estos cambios son categorizados como polimerización, ya que ocurre un incremento en la conectividad de la red del *gel*.

5) Secado. El proceso y condiciones de secado afectan la estructura de los productos. El secado por evaporación convencional de un gel induce presión capilar asociada entre la interfase líquido-vapor con un poro. Durante la remoción del solvente se puede obtener como producto seco un xerogel o aerogel. Los aerogeles son obtenidos por secado a condiciones supercríticas

para evacuar el fluido (solvente), son procesados por incremento de temperatura y presión arriba del punto crítico. Mientras que los xerogeles son obtenidos por la evaporación del solvente y agua hacia la atmósfera bajo condiciones normales, mientras el líquido es evaporado, la estructura del *gel* es colapsada, sufre una reducción en su volumen del 5 al 10 % con respecto al *gel* húmedo inicial; un posterior tratamiento térmico a alta temperatura llevaría a la densificación del material reduciendo sustancialmente el número de poros.

1.4.4. Precursores

Cualquier precursor capaz de formar monómeros u oligómeros reactivos inorgánicos, puede ser usado en la técnica sol-gel. Los precursores más comúnmente utilizados en el proceso sol-gel son los alcóxidos metálicos, estos reaccionan con agua a través de las reacciones de hidrólisis y condensación hasta conducir a un óxido metálico amorfo, el alcohol producido durante la reacción de hidrólisis se remueve fácilmente durante el proceso.

Los alcóxidos de silicio representan los principales agentes formadores de red utilizados en los métodos de preparación de sol-gel (8).

En general los alcóxidos son muy sensibles a la humedad, se descomponen muy fácilmente ante la presencia de esta, es por ello que la hidrólisis para la formación del gel es llevada a cabo usando metanol, etanol, propanol o ciclo hexano como un solvente mutuo para los diferentes líquidos inmiscibles (1-20 mol de solvente por mol de alcóxido).

1.4.5. Aplicaciones

La tecnología sol-gel es un avance contemporáneo en la ciencia que requiere de un enfoque multidisciplinario para sus diversas aplicaciones (5).

Las aplicaciones del proceso sol-gel se derivan de las diferentes formas obtenidas directamente del estado gel combinado con el fácil control de la

composición y la microestructura. Algunas formas obtenidas por este método se presentan en la Figura 1.4.2.

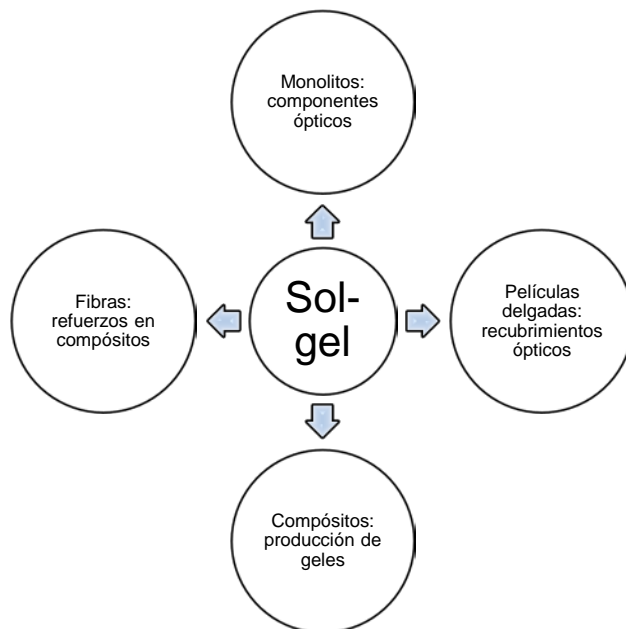


Figura 1.4.2 Formas de materiales obtenidos por la técnica de sol-gel (40)

Recientemente existe una línea hacia la preparación de nanomateriales con aplicaciones médicas, biomédicas y de alta ingeniería. Estos materiales pueden encapsular sustancias o fármacos que pueden ser liberadas a través del torrente sanguíneo o un órgano específico. Otra aplicación importante es la fabricación de membranas con nanopartículas en la que pueden ser atrapados iones metálicos pesados para el control de contaminantes (40).

1.5. Materiales híbridos

1.5.1. Generalidades

Los híbridos orgánicos-inorgánicos son materiales compuestos por fases orgánicas e inorgánicas íntimamente distribuidas. Cada fase de los materiales híbridos tiene una escala de 1 a 100 nm.

A finales del siglo XX, el concepto actual de materiales híbridos orgánicos e inorgánicos, los llamados materiales híbridos funcionales, se han desarrollado sobre la base de la química suave (8).

La preparación de materiales híbridos orgánico-inorgánico es conocida, siendo de gran interés debido a su amplia gama de posibles aplicaciones como biomateriales, recubrimientos anticorrosivos y como modificadores de las propiedades térmicas (45) (39). El método sol-gel es la manera más versátil de obtener estos compuestos.

El interés en los materiales sintetizados vía sol-gel no sólo está relacionado con sus propiedades físicas y químicas, sino también a la posibilidad de procesamiento del material en el estado coloidal. La viscosidad de las soluciones permite la fácil preparación de películas y materiales densos. La flexibilidad del método permite la introducción de moléculas orgánicas a una red inorgánica ajustando el grado de incorporación de dichos componentes, mismos que pueden mezclarse a escala nanométrica, lo cual conduce a materiales compuestos híbridos orgánico-inorgánico nanométricos.

Los materiales híbridos orgánicos-inorgánicos sintetizados por el método sol-gel se forman por componentes inorgánicos y orgánicos que interactúan a micro y nano escala. Los dos componentes son indistinguibles en los materiales híbridos. Éstos son diferentes a los materiales compuestos, los cuales tienen componentes distinguibles.

La incorporación de las moléculas orgánicas puede mejorar las características de las matrices inorgánicas, por ejemplo: mejoran las propiedades mecánicas, se facilita el procesamiento de fibras y películas, hay un control de la porosidad y un ajuste en el balance hidrofílico-hidrofóbico.

1.5.2. Clasificación de los materiales híbridos

Los materiales híbridos inorgánicos-orgánicos pueden clasificarse por medio de la fase predominante, es decir, materiales orgánicos-inorgánicos o

inorgánicos-orgánicos. Sin embargo, esto no es generalmente aceptado porque hay muchos casos intermedios. El material híbrido puede distinguirse de los nanocompuestos generales porque no es una mezcla física y hay reacciones químicas entre cada fase (46). Por lo tanto, la clasificación de los materiales híbridos se hace generalmente de acuerdo con la naturaleza de la interacción entre las fases orgánicas e inorgánicas y pueden clasificarse en dos tipos, dependiendo de las interacciones entre las cadenas inorgánicas y orgánicas.

La Clase I indica híbridos que no contienen enlace covalente o covalente iónico entre las fases orgánica e inorgánica. En su lugar, cada componente interactúa sólo por interacciones débiles, como enlaces por puentes de hidrógeno, enlaces de Van der Waals o por interacción iónica.

En contraste, los híbridos de la Clase II se atribuyen a materiales en los que compuestos híbridos orgánico-inorgánicos están unidos entre sí por enlaces químicos fuertes, como enlaces covalentes o iónicos-covalentes (8). En la Figura 1.5.1 se puede apreciar los materiales híbridos Clase II.

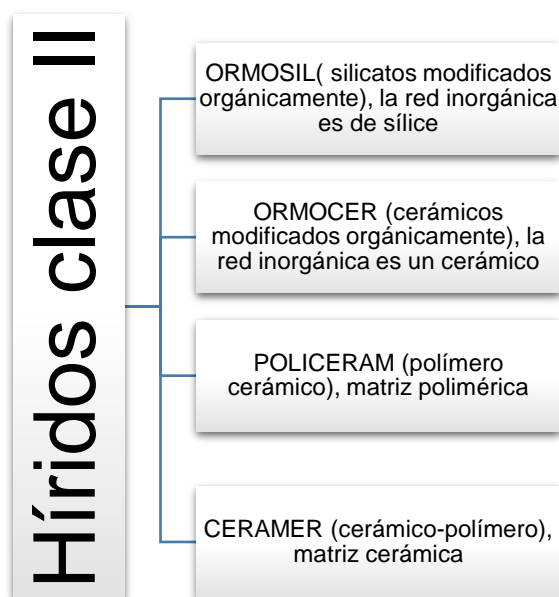


Figura 1.5.1 Clasificación híbridos clase II.

Una vez que se han conseguido las propiedades deseadas del nuevo material, tienen que ser escaladas a un producto mediante un proceso, lo que implica la aprobación de la FDA, y finalmente ensayos clínicos.

1.6. Sistemas híbridos bioactivos. Trabajos previos

La historia de los vidrios bioactivos comenzó en 1969, cuando Hench abrió un nuevo campo de investigación utilizando estos materiales como implantes (33). Los primeros materiales bioactivos sintéticos eran composiciones específicas de cristales y cerámicas de vidrio así como hidroxiapatita sinterizada. Las cerámicas bioactivas se unen directamente con los tejidos vivos cuando se implantan. Por esta razón se han investigado profundamente como biomateriales. Sin embargo, todas estas biocerámicas son frágiles y por esta razón su principal aplicación durante años ha sido como material de injerto para el relleno de pequeños defectos óseos y anomalías periodontales (1).

Desde el punto de vista biológico y químico, los vidrios bioactivos de sílice presentan muchas de las propiedades asociadas con un material ideal para el injerto y el andamiaje (47). Los vidrios bioactivos se unen e integran con el hueso vivo en el cuerpo sin formar tejido fibroso alrededor de ellos o promoviendo la inflamación o la toxicidad (20). En los últimos años, el proceso sol-gel y la química supramolecular de los tensoactivos se han incorporado al campo de la biocerámica, permitiendo que la porosidad de los biovidrios sea controlada a escala nanométrica (48).

A principios de los 90, los vidrios bioactivos se prepararon por primera vez mediante el proceso sol-gel (49). Los geles, aerogeles, vidrios, óxidos densos, entre otros, pueden sintetizarse mediante el procesamiento sol-gel, facilitando así la incorporación de moléculas orgánicas y biológicas dentro de la red (9), o incluso células dentro de matrices de sílice (50).

Los silicatos orgánicamente modificados (ORMOSILs, por sus siglas en inglés) proporcionan una alternativa para preparar materiales con nuevas propiedades para varias aplicaciones médicas y tecnológicas (51) (52) (53) (54). Los ormosils son materiales híbridos orgánicos-inorgánicos que tienen la característica única de combinar las propiedades de los materiales tradicionales, como la cerámica y los polímeros orgánicos, a escala nanométrica. En realidad, los ormosils son nanocompósitos que exhiben propiedades estrechamente dependientes de la naturaleza química y el contenido relativo de los componentes inorgánicos y orgánicos constitutivos (55).

En 1997, Tsuru y col. (53) propusieron silicatos orgánicamente modificados como materiales capaces de exhibir comportamiento bioactivo. La alta bioactividad de los cristales a base de silicato sugiere que la incorporación de silicato como componente inorgánico proporcionaría bioactividad al componente orgánico a través de la síntesis del material híbrido.

Uno de los sistemas híbridos orgánicos-inorgánicos más estudiados para la reparación ósea y dental es el que incluye polidimetilsiloxano (PDMS) como precursor (56). Sin embargo, la bioactividad *in vitro* de estos ormosiles no fue totalmente satisfactoria hasta que los cationes de Ca^{2+} se incorporaron a estos sistemas. Chen y col. (15) han trabajado extensivamente en el sistema de $\text{CaO-SiO}_2\text{-TiO}_2$ modificado por PDMS, obteniendo monolitos densos y homogéneos. A partir de estos estudios, se evidenció que la formación de apatita aumenta en función del componente inorgánico, mientras que el PDMS proporciona un mejor comportamiento mecánico (48).

En los últimos años, los materiales híbridos basados en el sistema binario polidimetilsiloxano-sílice (PDMS-SiO_2) han sido identificados para aplicaciones tan diversas como biomateriales, materiales fotónicos y recubrimientos. Más allá de sus propiedades, esta diversidad de aplicaciones está relacionada con la flexibilidad que este sistema presenta en términos de

microestructura que va desde un sólido macroporoso hasta películas transparentes con microporosidad (57).

En 2004, Whang y col. estudiaron el efecto de la variación composicional para los materiales híbridos PDMS-CaO-SiO₂-P₂O₅ preparados por sol-gel. Se encontró que la bioactividad incrementa con la disminución del contenido de PDMS y el incremento del contenido de CaO. Mientras que el contenido de P₂O₅ influye en el periodo de inducción para la formación de apatita.

Por otro lado, existen trabajos de investigación para el alcóxido utilizado en éste trabajo en la síntesis del híbrido, el aminopropiltriethoxi silano. En 2014, Li y col. sintetizaron híbridos bioactivos de polietilenglicol modificado con etoxi etano y **aminopropiltriethoxi silano** (PEGM)/SiO₂-CaO por el método sol-gel. El PEGM fue usado como agente de entrecruzamiento entre los componentes orgánico e inorgánico formando enlaces covalentes fuertes Si-O-Si. Se observó que el incremento en la composición de la fase orgánica corresponde al incremento de la capacidad de formación de apatita. Los materiales híbridos orgánico-inorgánicos sintetizados también muestran buenas propiedades mecánicas (58).

En el grupo de investigación del Departamento de Ingeniería en Metalurgia y Materiales de la Escuela Superior de Ingeniería Química e Industrias Extractivas, se han desarrollado diversos trabajos de investigación en el área de biomateriales con posible aplicación como sustitutos de tejido óseo.

En 2007, Rodríguez Reyes (59) sintetizó materiales híbridos del sistema TEOS-PDMS modificado con Ti y Ca por el método sol-gel. Se variaron los contenidos de titanio y calcio. Todos los materiales mostraron formación de hidroxiapatita después de ser inmersos en solución de fluido corporal simulado de 1 a 5 días. Se observó que a mayor contenido de Ca en los materiales, aumenta la formación de HA.

Para 2011, Casillas Rosano (60) sintetizó materiales híbridos por la técnica sol-gel a base de siloxano-poliuretano modificados con nitrato de calcio y trietil fosfato. Después de las pruebas de bioactividad de los materiales, se obtuvo un incremento tanto del pH de la solución como de la precipitación de calcita, por lo que la parte orgánica tiene un profundo efecto en la bioactividad del híbrido ya que promueve la formación de calcita en fluido corporal simulado.

En 2014, Sánchez-Téllez y col. (61) estudiaron el efecto de CaO y P₂O₅ sobre la degradabilidad y bioactividad de materiales híbridos PDMS-SiO₂-P₂O₅ y PDMS-SiO₂-P₂O₅-CaO. Se llevaron a cabo ensayos de bioactividad y degradabilidad *in vitro* en los materiales por inmersión en fluido corporal simulado (SBF) y en solución buffer de fosfatos (PBS) para demostrar su capacidad de formación de apatita y su proceso de degradación, respectivamente. En ambos ensayos *in vitro*, se realizaron mediciones de pH y pérdida de peso para observar su bioactividad y procesos de degradación. Los materiales se caracterizaron por difracción de rayos X, espectroscopía infrarroja y microscopía electrónica de barrido. Los resultados mostraron que algunas muestras tienen mejor bioactividad que otras, se encontró que la incorporación del componente CaO en la red de los materiales da como resultado un aumento de la capacidad de formación de apatita en SBF. Además, durante las pruebas de degradación, todas las muestras presentaron pérdida de peso, especialmente las que contienen CaO.

La Tabla 1.6.1 muestra un resumen de trabajos relacionados con materiales potencialmente bioactivos basados en el sistema PDMS-SiO₂ y basados en APS.

Tabla 1.6.1 Materiales basados en PDMS-SiO₂ y basados en APS

Autor	Sistema	Aportaciones	Bibliografía
García-Perulero y col.	APS-PDMS	Se utilizó 3-aminopropiltrietoxi silano (APS) como precursor inorgánico en la síntesis de materiales híbridos mediante el proceso sol-gel en condiciones suaves, en sustitución de otros alcóxidos tradicionales como el TEOS, lo cual abre la posibilidad de incorporar grupos amino reactivos en la red tridimensional. Se obtuvieron sólidos de espesor, transparencia y dureza variables. El material que contiene 40% de APS es el más homogéneo, con mayor cantidad de grupos amino superficiales y con mejores propiedades mecánicas.	(15)
Peña-Alonso y col.	TEOS-PDMS-APS	Se encontró que el APS mejora las propiedades térmicas de los materiales híbridos, y su incremento causa el aumento en las temperaturas de descomposición y energías de activación de los materiales híbridos. También incrementa el entrecruzamiento en la red del material conforme aumenta el contenido de APS.	(62)
Sánchez-Téllez y col.	PDMS-P ₂ O ₅ -CaO-SiO ₂	Se observó que los materiales con mayor contenido en CaO tienen cinética de reacción más rápida y producen materiales porosos que favorecen una degradación más rápida, mientras que con mayores contenidos de P ₂ O ₅ se obtienen materiales más densos y más estables. Por otro lado, la incorporación de CaO y P ₂ O ₅ hasta 5 y 25% en peso en la red de SiO ₂ , respectivamente, da como resultado un aumento de la capacidad de formación de apatita en solución buffer de fosfatos (PBS). Ninguna de las composiciones manejadas son citotóxicas.	(63)
Peña-Alonso	APS-H ₂ O	Se estudiaron las reacciones de hidrólisis y condensación del APS a diferentes contenidos de ácido en solución acuosa. La reacción de hidrólisis es más rápida conforme se incrementa la concentración de H ₂ O y ácido. La banda silanol muestra que la hidrólisis es más rápida que la condensación a excepción de las muestras de bajo contenido de H ₂ O.	(64)
Tamayo y col.	TEOS-PDMS-TiO ₂ -CaO	Se sintetizaron materiales híbridos TEOS-PDMS con diferentes cantidades de Ti y Ca. La caracterización de los materiales mostró que el calcio fue incorporado al material y un exceso de Ca(NO ₃) ₂ aparece como precipitado. Todos	(65)

Autor	Sistema	Aportaciones	Bibliografía
		los materiales presentaron áreas superficiales altas y distribuciones de gran tamaño de poro con micro y mesoporos. La bioactividad de los materiales no depende del área superficial o la porosidad. Se observó que los materiales que no presentaron bioactividad fueron los que no contenían Ca y Ti.	

Por lo anterior, se puede decir que se han realizado diversas investigaciones estudiando el sistema PDMS-TEOS con aplicación como regenerador de tejido óseo, pero hasta el momento no existen trabajos donde se estudie el comportamiento de ese sistema con incorporación de aminopropiltriethoxi silano (APS). Por lo que para este trabajo se decidió estudiar la influencia del APS sobre la degradabilidad y bioactividad de materiales híbridos, y su interacción a nivel molecular con el PDMS y TEOS; así como también la influencia del calcio en la capacidad de esos sistemas para inducir el crecimiento de hidroxiapatita sobre el material.

CAPÍTULO 2.

EXPERIMENTACIÓN

En el presente trabajo se prepararon cuatro materiales híbridos orgánico-inorgánicos utilizando como ruta de síntesis el método sol-gel. Los materiales pertenecen a los sistemas APS (aminopropil trietoxisilano)–PDMS (polidimetilsiloxano) y APS–PDMS–TEOS (tetraetilortosilicato), los cuales fueron modificados con $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$, con el objetivo de evaluar su efecto sobre los sistemas híbridos antes mencionados. Los materiales fueron caracterizados por técnicas tales como DR-X, MEB y FT-IR antes y después de ser inmersos en una solución buffer de fosfatos (SBF) por diferentes periodos de tiempo con la finalidad de evaluar su bioactividad y degradabilidad.

2.1. Materiales precursores

Los precursores empleados para la síntesis de los materiales híbridos de este trabajo fueron polidimetilsiloxano (PDMS) con –OH terminales como precursor orgánico, aminopropil trietoxisilano (APS) y tetraetilortosilicato (TEOS) como precursores inorgánicos. Se incorporó nitrato de calcio tetrahidratado $(\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O})$ como fuente de calcio. Adicionalmente, se utilizó alcohol isopropílico (i-PrOH) como disolvente, ácido clorhídrico (HCl) como catalizador (solo para el sistema que contiene TEOS), y agua destilada como agente hidrolizante. En la Tabla 2.1.1 se muestran las materias primas utilizadas en la síntesis de los materiales híbridos y sus respectivas propiedades.

Tabla 2.1.1 Propiedades de las materias primas

Reactivo	PM (g/mol)	Pureza (%)	Densidad (g/cm ³)	Marca comercial
PDMS	550	100	0.95	Aldrich
APS	221.37	99	0.946	Aldrich
TEOS	208.33	98	0.933	Aldrich
i-PrOH	60.10	99.9	0.788	JTBaker
HCl	36.46	37.4	1.189	Fermont
H ₂ O	18	-	1	JTBaker
Ca(NO ₃) ₂ ·4H ₂ O	236.15	99	1.82	Aldrich

Para el sistema APS-PDMS se utilizó una relación en peso de 70 % inorgánico (APS) y 30 % orgánico (PDMS). El disolvente y el agente hidrolizante se manejaron por medio de relaciones molares con respecto a 1 mol de la parte inorgánica, siendo estas 4.5 y 3, respectivamente.

Para el sistema APS-PDMS-TEOS se incorporó el TEOS con el APS ambos formando la parte inorgánica, la relación en % peso TEOS+APS fue de 70+15 % peso; mientras que el PDMS al 15 % peso se utilizó como la parte orgánica. Se manejaron las relaciones molares de 4.5, 3, 0.3 con respecto a 1 mol de TEOS para el disolvente, el agente hidrolizante y el catalizador, respectivamente.

Adicionalmente, se prepararon materiales APS-PDMS-Ca y APS-PDMS-TEOS-Ca mediante la incorporación de calcio al 5 % peso con respecto al total del material.

La Tabla 2.1.2 resume las composiciones para los cuatro materiales base APS que se obtuvieron.

Tabla 2.1.2 Composiciones de los materiales híbridos

Sistema	APS	PDMS	TEOS	Ca(NO ₃) ₂ 4H ₂ O	i-PrOH	H ₂ O	HCl
	%peso			%peso/peso total	mol/mol	mol/mol	mol/mol
1	70	30	-	-	4.5	3	-
2	70	30	-	5	4.5	3	-
3	15	15	70	-	4.5	3	0.3
4	15	15	70	5	4.5	3	0.3

2.2. Metodología experimental

La Figura 2.2.1 muestra el procedimiento experimental para la síntesis de los materiales 1 y 2, y la Figura 2.2.2 para la síntesis de los materiales 3 y 4.

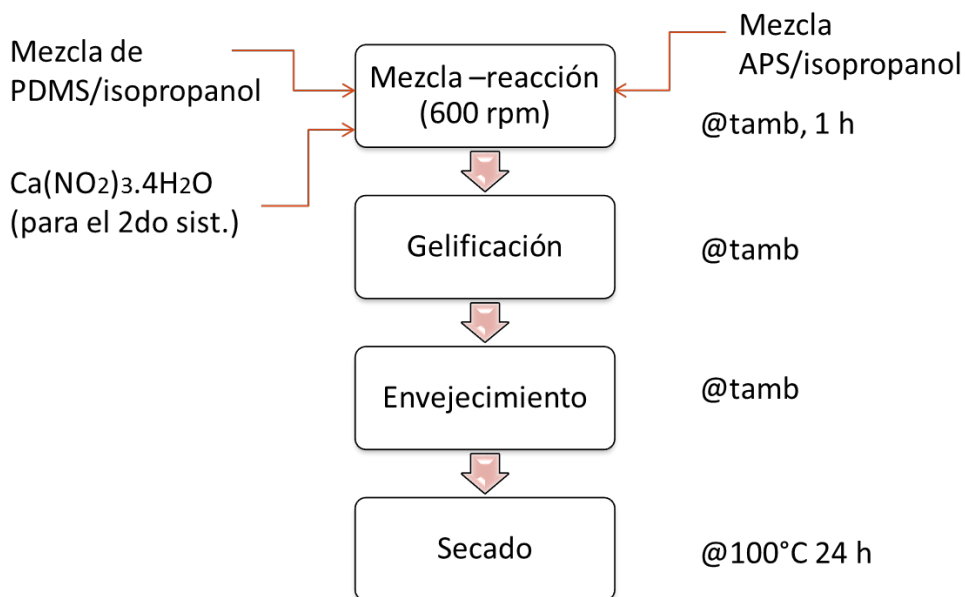


Figura 2.2.1 Procedimiento experimental para la síntesis de híbridos 1 y 2.

La síntesis de los materiales híbridos se realizó mediante el proceso sol-gel. Los diagramas del procedimiento experimental muestran las diferentes etapas para la obtención de los materiales híbridos.

En la etapa de mezcla-reacción, se adicionaron los precursores en solución con isopropanol y se pusieron a reaccionar por un periodo de tiempo de una hora. Se registraron los tiempos de gelificación y una vez obtenidos los geles se registró la pérdida de peso debida a la eliminación de líquidos exudados, para finalmente secarlos a 100 °C en un tiempo de 24 horas.

Una vez secos los materiales híbridos sintetizados se sometieron a pruebas en solución buffer de fosfatos (PBS) para evaluar la degradabilidad y bioactividad de estos. Se caracterizaron los materiales antes y después de la prueba.

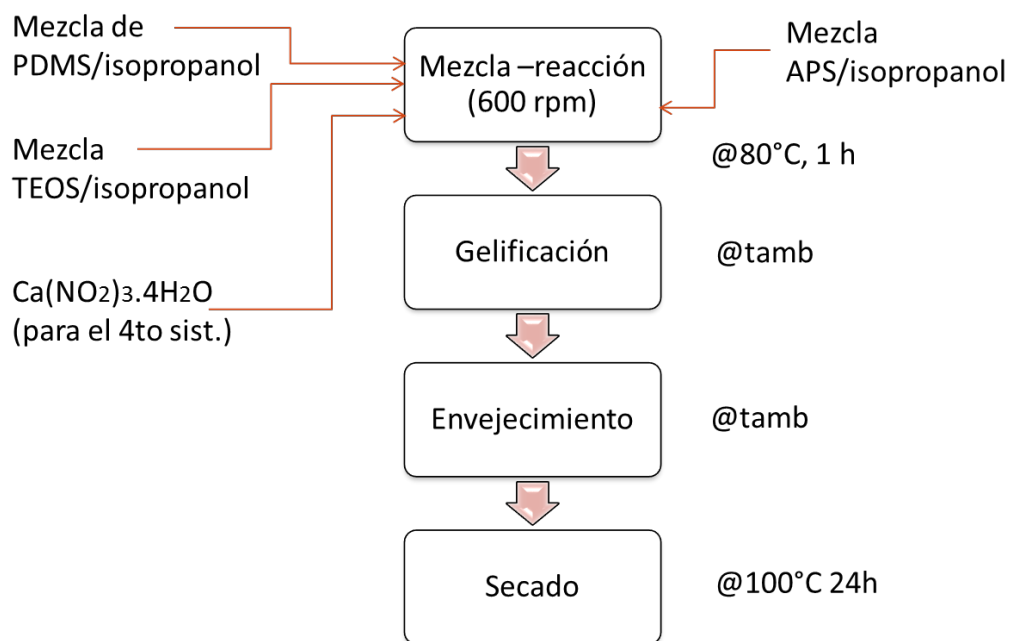


Figura 2.2.2 Procedimiento experimental para la síntesis de híbridos 3 y 4.

2.2.1. Síntesis de los materiales híbridos

A continuación se explican más detalladamente las diferentes etapas involucradas en la síntesis de los sistemas híbridos de este trabajo.

1) Prehidrólisis del TEOS

Se partió de tres soluciones precursoras:

Solución 1: Contenía el volumen total del PDMS más una tercera parte del volumen de i-PrOH. Para el caso del híbrido 3, se añade el volumen total del TEOS.

Solución 2: Es la solución hidrolizante, la cual contenía el volumen total del agua más una tercera parte del volumen del i-PrOH. Para el híbrido 3, se añade el volumen total de HCl.

Solución 3: Contenía el volumen total del APS y una tercera parte del volumen del i-PrOH.

Las tres soluciones se mantuvieron de manera separada en agitación magnética durante un período de 15 minutos a temperatura ambiente para su homogenización.

Para los híbridos 2 y 4 se partió de cuatro soluciones precursoras:

Solución 1: Contenía el volumen total del PDMS más una cuarta parte del volumen de i-PrOH. Para el híbrido 4, se añade el volumen total del TEOS.

Solución 2: Es la solución hidrolizante, contenía la mitad del volumen total del agua más una cuarta parte del volumen del i-PrOH. Para el híbrido 4, se incorpora el volumen total de HCl.

Solución 3: Contenía el volumen total del APS y una cuarta parte del volumen del i-PrOH.

Solución 4: Contenía el total de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ disuelto en la mitad restante del volumen de agua, y más la cuarta parte del volumen de i-PrOH.

De la misma forma que para los híbridos 1 y 3, las cuatro soluciones se mantuvieron en agitación magnética por un periodo de 15 minutos con el objetivo de homogenizarlas.

Transcurrido el tiempo de homogenización, se adicionó la primera solución a un matraz de tres bocas de vidrio, previamente montado como lo muestra la Figura 2.2.3 Equipo utilizado para la experimentación (44) Figura 2.2.3 , posteriormente se adicionó la solución hidrolizante, empezando a medir en ese momento el tiempo de reacción para los híbridos 3 y 4 (los que contienen TEOS).

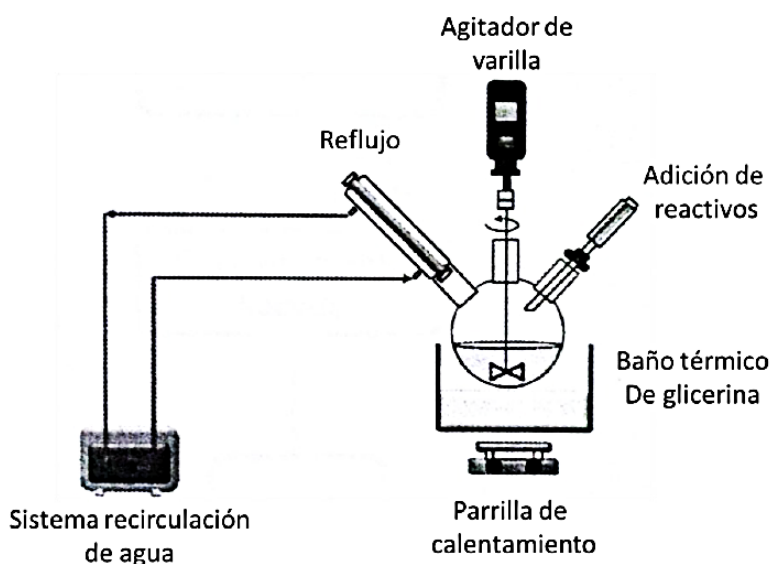


Figura 2.2.3 Equipo utilizado para la experimentación (44)

La mezcla-reacción de las soluciones se llevó a cabo a temperatura ambiente para los híbridos 1 y 2, y a una temperatura constante de 80 °C para los híbridos 3 y 4, mediante la inmersión parcial del matraz en un baño isotérmico de glicerina, manteniendo los sistemas a reflujo constante para evitar pérdidas de reactivos por evaporación, y una agitación mecánica de 600 rpm. El volumen final de solución para los cuatro sistemas se ajustó a 100 ml.

2) Hidrólisis del APS y condensación

El volumen total de la solución 3 se dividió en cinco partes, las cuales se fueron agregando cada 15 minutos para los híbridos 1 y 2, y cada 10 minutos para los híbridos 3 y 4. Lo anterior tiene el propósito de evitar la

hidrólisis rápida del APS y que gelifique en el matraz de reacción; así como favorecer las reacciones de condensación entre los alcóxidos y el PDMS.

El tiempo de reacción para los híbridos 1 y 2 comienza a partir de la adición de la primera parte de la solución 3 al matraz. Los tiempos de reacción fueron de 60, 75, 50 y 60 minutos para los híbridos 1, 2, 3 y 4, respectivamente.

3) Adición de calcio

Para los híbridos 2 y 4, posterior a la adición de la última parte de la solución 3, se adicionó mediante goteo el volumen total de la solución 4 (la que contenía la sal de calcio) con una velocidad moderada para lograr una incorporación homogénea.

2.2.2. Gelificación

Terminado el tiempo de reacción se mantuvieron en agitación todos los sistemas por un tiempo adicional de 10 minutos. Al finalizar la síntesis de cada material, la solución obtenida se depositó en un recipiente de polipropileno y se cerró herméticamente, procediendo a medir el tiempo de gelificación de manera visual, ya que no existe ningún método para medir con precisión el punto en que se lleva a cabo la transición de *sol* a *gel*, siendo éste en el que el contenedor se inclina y la solución ya no fluye por acción de la gravedad, además debe ser notorio el estado gelatinoso del material.

2.2.3. Envejecido

Cuando los materiales han gelificado en su totalidad, la estructura se va compactando, lo que da como resultado que los líquidos atrapados en el gel sean expulsados.

Se mantuvieron cerrados los recipientes que contenían los geles esperando la liberación del líquido exudado (agua, alcohol, ácido y alcóxido

que no reaccionó), eliminado éste cada tercer día por aproximadamente dos semanas, y registrando la pérdida de peso de los materiales hasta que ésta fuera prácticamente nula (peso constante).

2.2.4. Secado

Concluida la etapa de envejecido, y para evaporar a temperatura ambiente los líquidos remanentes contenidos aún en los híbridos, se destaparon los contenedores y se cubrieron con una película perforada de Parafilm®. Se registró la pérdida de peso cada tercer día hasta alcanzar peso constante. Finalmente, los materiales se secaron dentro de una estufa a 100 °C por 24 horas para terminar de evaporar los líquidos remanentes.

2.3. Evaluación de la estructura y microestructura

El análisis de la estructura y microestructura de los materiales híbridos sintetizados en éste trabajo, se llevaron a cabo mediante diferentes técnicas, las cuales se describen a continuación. La caracterización de los materiales se llevó a cabo antes y después de ser sumergidos en solución buffer de fosfatos (SBF).

✚ Espectroscopia infrarroja por transformada de Fourier (FT-IR)

La espectroscopia de infrarrojo es una técnica que proporciona evidencia de los grupos funcionales presentes debido a las vibraciones de los enlaces. Un espectrofotómetro infrarrojo mide las frecuencias de la luz infrarroja absorbida por un compuesto (66). La energía asociada con la radiación electromagnética en el intervalo infrarrojo es suficiente para inducir la excitación de vibraciones de los enlaces químicos, proporcionando información sobre la estructura química (21).

En el presente trabajo se hizo uso de esta técnica para caracterizar la estructura química de los materiales híbridos sintetizados antes y después de

someterse a la prueba en solución buffer de fosfatos (SBF). Las mediciones se realizaron en un espectrómetro FT-IR de marca Perkin Elmer, modelo Spectrum One, en un rango de trabajo de 4000 a 400 cm^{-1} . El equipo cuenta con accesorios y un dispositivo ATR (reflectancia total atenuada) que permite la medición directa de películas, polvos y líquidos.

Difracción de Rayos X (DRX)

La técnica de difracción de rayos X proporciona información sobre la estructura química y cristalina de un material. Los rayos X son radiación electromagnética de longitud de onda de aproximadamente 1 Å (10^{-10} m), que es del orden de la distancia interatómica (entre los rayos gamma y ultravioleta). Cada sólido cristalino posee un patrón característico de difracción que puede emplearse para su identificación, por lo que, esta técnica resulta de gran utilidad en la elucidación de la composición, pureza y estructura cristalina de los materiales (21).

Para el presente trabajo, se utilizó esta técnica para corroborar que los materiales sintetizados fueran amorfos y que la sal de calcio estuviera totalmente incorporada a la estructura vítrea, y también se analizaron las muestras después de haber sido sumergidas en solución buffer de fosfatos con la finalidad de detectar la formación de hidroxiapatita (HA) sobre la superficie del material, la cual presenta una estructura cristalina bien definida.

Las mediciones se determinaron en un difractómetro modelo D8 Focus marca BRUKER, con fuente de radiación de $\text{CuK}\alpha$, operando a un voltaje de 35 kV y una intensidad de 25 mA. El intervalo de medición fue de 5 a 60° en 2θ , a una velocidad de barrido de 4°/min, con incrementos de 0.02°.

Microscopía electrónica de barrido (MEB)

La microscopía electrónica de barrido ofrece imágenes de gran resolución y profundidad de campo con una calidad tridimensional. El equipo SEM convencional opera a vacío y usa filamentos de tungsteno o hexaboruro

de lantano. Los principales requerimientos de la muestra son: ser compatible bajo vacío y conductor eléctrico. Si la muestra no soporta el vacío se puede hacer un secado de la misma por el método CO₂, y las muestras no conductoras se recubren con una capa de grafito u oro (21).

Mediante el uso de la microscopía electrónica de barrido se pudo obtener información de la microestructura y la morfología en las superficies de los materiales, así corroborar la homogeneidad y posible formación de fases cristalinas sobre la superficie del material, después de haber sido tratados con solución buffer de fosfatos.

Para la obtención de las microscopías se utilizó un microscopio electrónico de barrido marca JEOL modelo JSM-6701F con un voltaje y distancia de trabajo de 15 kV y 8.0 mm, respectivamente. Debido a que las muestras no son conductoras, se depositó sobre ellas una capa fina de oro-paladio.

2.4. Evaluación de la degradabilidad

Las pruebas de degradación consistieron en pesar y colocar muestras representativas de cada material en frascos herméticos de 10 ml, previamente lavados, a los cuales se les adicionó la solución buffer de fosfatos marca Aldrich con un pH inicial de 7.5. Los frascos con las muestras se mantuvieron a una temperatura constante de 36.5 °C dentro de una incubadora.

La degradación se evaluó midiendo la variación de pH de la solución buffer de fosfatos y la pérdida de peso de los materiales después de haber sido inmersos en la solución buffer de fosfatos, en intervalos de tiempo establecidos (1, 3, 7, 14, 21 y 28 días). Las muestras se pesaron después de ser secadas y el peso final se determinó de la siguiente manera:

$$\%wf = \frac{w2}{w1} \times 100$$

Dónde: w_1 y w_2 son los pesos de las muestras antes y después de la degradación, respectivamente.

Se utilizaron tres especímenes en cada punto experimental durante los ensayos de degradación *in vitro* y la desviación estándar de cada uno de ellos se presenta en los resultados correspondientes para la pérdida de peso y para las mediciones de pH. La superficie de las muestras después de la degradación se analiza mediante FT-IR y MEB.

2.5. Evaluación de la bioactividad de los materiales híbridos

La bioactividad se define como la capacidad del material de permitir un enlace fuerte y directo del tejido vivo con su superficie. Con la finalidad de comprobar que los materiales obtenidos presenten bioactividad, se evaluó la formación de hidroxiapatita en la superficie de los materiales híbridos al ser sumergidos, igualmente, en solución buffer de fosfatos.

La bioactividad se evaluó realizando análisis de DRX y MEB, para determinar la formación de hidroxiapatita sobre la superficie de los materiales híbridos. Así como la variación de pH de la solución buffer de fosfatos a los intervalos de tiempo establecidos.

CAPÍTULO 3 ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS

En este capítulo se presentan los resultados de la síntesis y posterior caracterización de los materiales híbridos antes y después de ser inmersos en una solución buffer de fosfatos, así como los resultados de degradación y evaluación de la bioactividad de dichos materiales.

3.1. Síntesis de los materiales híbridos

Se realizaron síntesis de materiales híbridos para cuatro sistemas diferentes, utilizando 3-aminopropiltrietoxisilano (APS) y tetraetoxisilano (TEOS) como formador de cadena y polidimetilsiloxano (PDMS) como modificador de red así como la parte orgánica del híbrido. La Tabla 3.1.1 muestra la nomenclatura utilizada para los diferentes materiales sintetizados:

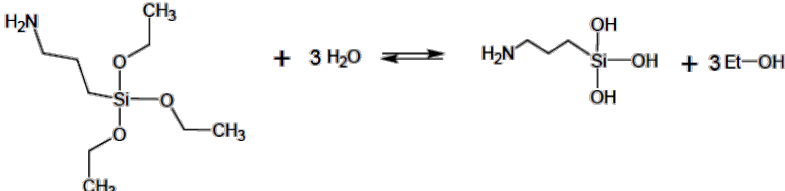
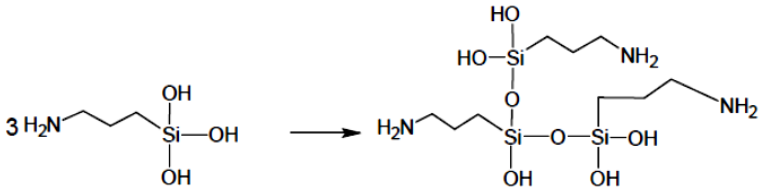
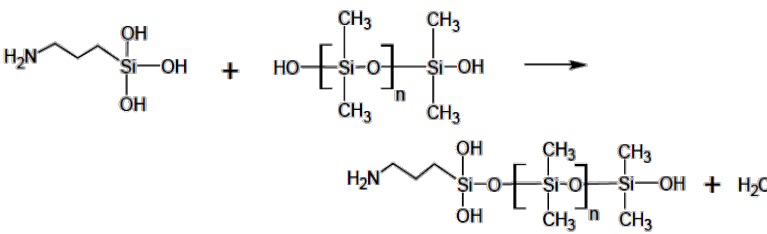
Tabla 3.1.1 Nomenclatura de materiales

Sistema	Nomenclatura
APS-PDMS	S1
APS-PDMS + Ca	S2
APS-TEOS-PDMS	S3
APS-TEOS-PDMS + Ca	S4

3.1.1. Hidrólisis-condensación

La Tabla 3.1.2 muestra las reacciones de hidrólisis-condensación involucradas en la obtención de los sistemas híbridos para S1 y S2.

Tabla 3.1.2 Reacciones involucradas en la síntesis de los híbridos base APS (15)

Reacciones involucradas	Etapas de síntesis
Hidrólisis	 $ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---O---CH}_3 \\ \\ \text{---O---CH}_3 \\ \\ \text{---CH}_3 \end{array} + 3 \text{H}_2\text{O} \rightleftharpoons \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} + 3 \text{Et-OH} $
Auto condensación	 $ 3 \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{HO} \\ \\ \text{HO---Si} \\ \\ \text{---O---} \\ \\ \text{H}_2\text{N---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} \text{---} \begin{array}{c} \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} \text{---NH}_2 $
Condensación	 $ \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} + \text{HO} \left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---Si---O---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_n \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---Si---OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \longrightarrow \begin{array}{c} \text{H}_2\text{N} \\ \\ \text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---CH}_2\text{---} \\ \\ \text{Si} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \\ \\ \text{---OH} \end{array} \text{---} \left[\begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---Si---O---} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} \right]_n \begin{array}{c} \text{CH}_3 \\ \\ \text{---Si---OH} \\ \\ \text{CH}_3 \end{array} + \text{H}_2\text{O} $

3.1.2. Gelificación

Los tiempos de gelificación fueron variados para los cuatro sistemas. Reportándose tiempos de gelificación de 27 y 28 días para los sistemas S3 y S4, respectivamente.

Cabe mencionar que para los sistemas S1 y S2, los cuales no gelificaron en el transcurso de 40 días, se optó por abrir los recipientes que los contenía y se dejaron a temperatura ambiente para evaporar los disolventes contenidos en las soluciones (soles). Se observó que los materiales se gelificaron en el transcurso de 30 días. Se registraron los cambios de peso desde la apertura del contenedor hasta alcanzar peso constante. Estos resultados muestran que la adición de TEOS al sistema APS-PDMS incrementan los tiempos de gelificación. Las reacciones de autocondensación y policondensación entre grupos silanol (Si-OH) provenientes del APS hidrolizado, del TEOS hidrolizado y de los grupos terminales de PDMS, conllevan a la formación de una red interconectada. A medida que el tiempo de gelificación incrementa, las reacciones de condensación y policondensación son más lentas, lo cual provoca una mayor condensación de grupos y por ende un mayor grado de entrecruzamiento, provocando la formación de un material más denso o poco poroso. La presencia del TEOS incrementa la interconectividad quizá debido a la tetrafuncionalidad de sus cuatro grupos alcoxi comparado con los tres grupos del APS y los dos del PDMS, lo anterior se ve reflejado en el tiempo de gelificación, el cual es mayor que en el sistema en donde no se utiliza el TEOS.

3.1.3. Sinéresis

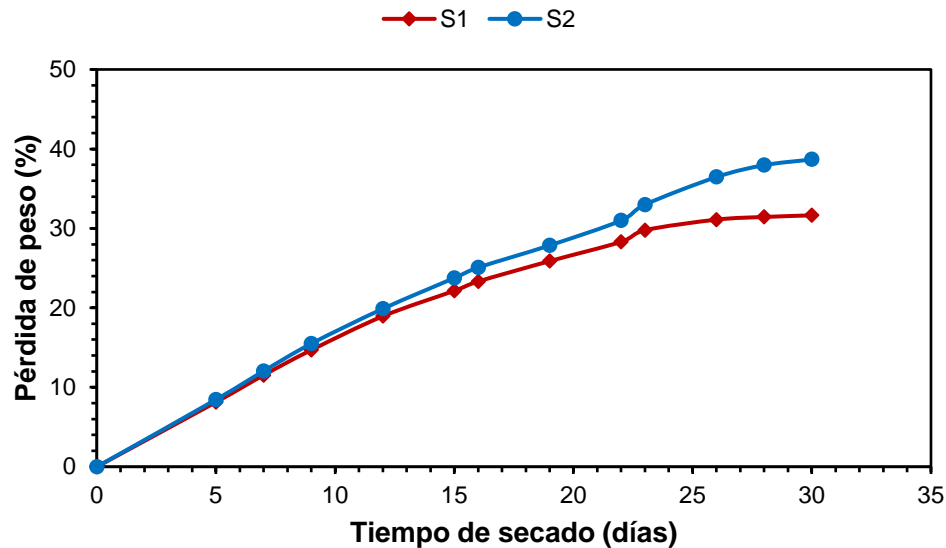


Figura 3.1.1 Pérdida de peso de los materiales S1 y S2 durante la etapa de secado.

Como se puede observar en la figura anterior, la pérdida de peso de los materiales corresponde a ~30 % de peso. En el caso del material S2, el cual contiene Ca, la pérdida de peso es ligeramente mayor. Lo anterior puede ser debido a que durante las reacciones de condensación, la presencia del ion Ca el cual actúa como un modificador de la red de sílice, y dificulta o evita la condensación entre grupos silanol provocando un red más abierta y menos entrecruzada con menos probabilidad de reacciones de condensación, lo que conlleva a un material más poroso, promoviendo la liberación de líquidos de manera más fácil.

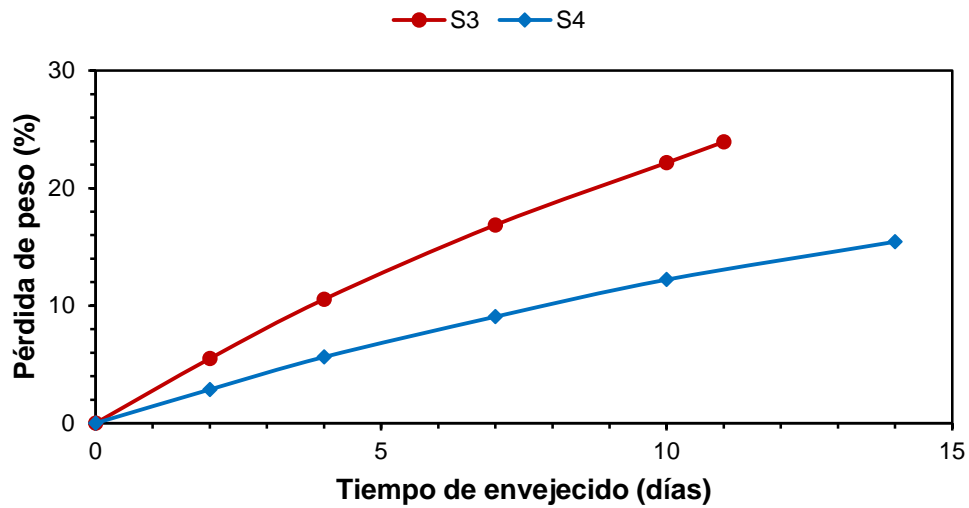


Figura 3.1.2 Pérdida de peso de los materiales híbridos S3 y S4 durante la etapa de sinéresis.

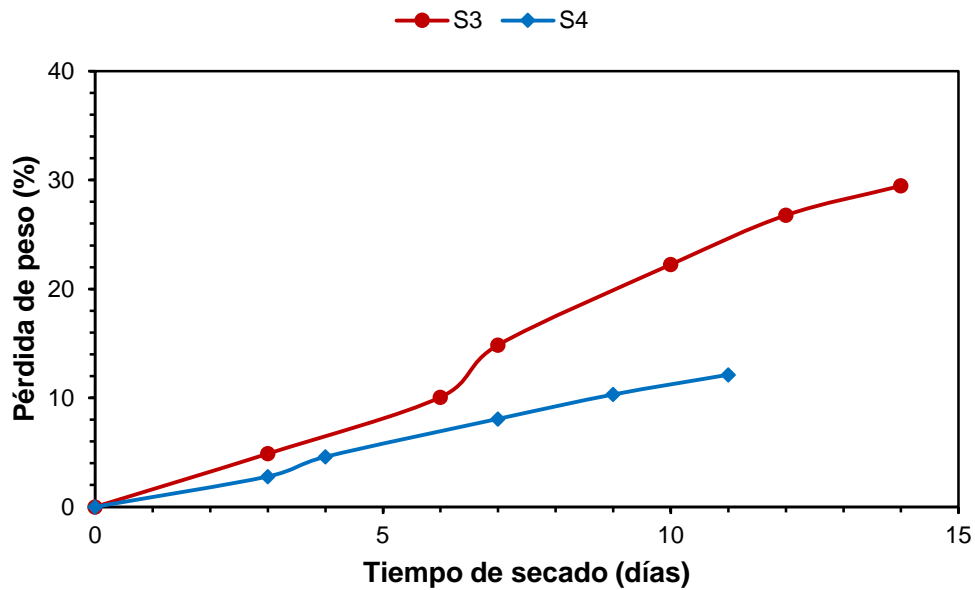


Figura 3.1.3 Pérdida de peso de los materiales híbridos S3 y S4 durante la etapa de secado.

Como se observa en la figura anterior, el material con adición de Ca (híbrido S4) muestra una menor pérdida de peso (~ 10 %) en comparación del material sin contenido de Ca (~28 %) (híbrido S3). Sin embargo la pérdida de

peso durante esta etapa en estos materiales S3 y S4 (APS-PDMS-TEOS) es menor a la observada en los materiales S1 y S2 (APS-PDMS).

3.2. Caracterización de los materiales híbridos

Los materiales híbridos obtenidos se caracterizaron para determinar sus propiedades antes de las pruebas de degradabilidad y bioactividad por difracción de rayos X, espectroscopía de infrarrojo y microscopía electrónica de barrido. A continuación se muestran los resultados obtenidos de estas técnicas.

3.2.1. Caracterización por difracción de rayos X (DRX).

La Figura 3.2.1 muestra los patrones de difracción de rayos X para los cuatro sistemas propuestos.

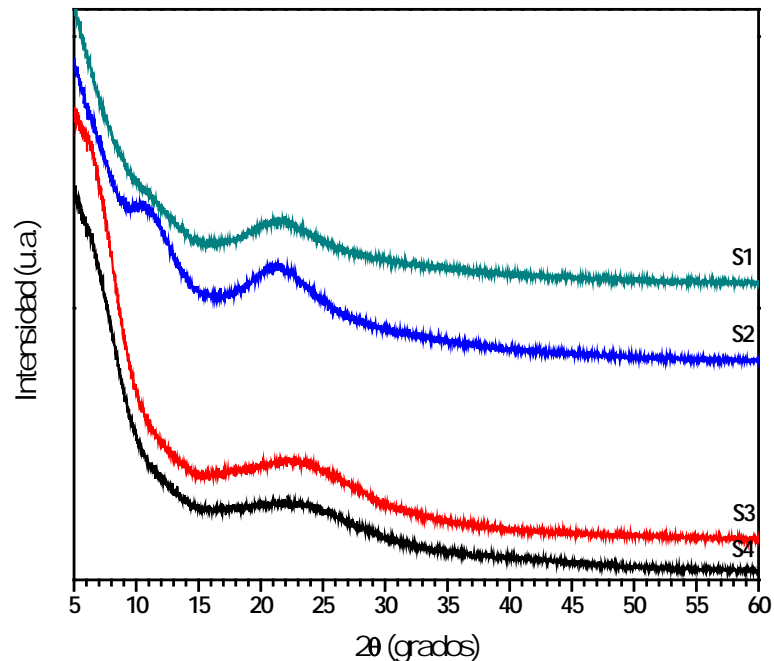


Figura 3.2.1 Difractograma de los sistemas híbridos base APS

Al analizar los difractogramas para los sistemas S1 y S2 se observa una banda ancha situada en $2\theta=21.5^\circ$, la cual está asociada al espaciamiento entre los átomos de silicio del enlace Si-O-Si. El máximo en $2\theta=21.5^\circ$ es característico de los patrones de difracción de la sílice vítrea. También se observa un incremento en la intensidad hacia valores de ángulo bajos en el difractograma ($\sim 5^\circ$ en 2θ), y es atribuido a que los geles de SiO_2 forman aglomerados de partículas con un acomodamiento de corto alcance (67). El primer pico de difracción $2\theta=11^\circ$ en S2 puede deberse a una hidrólisis incompleta del precursor utilizado (APS) (68).

Por otro lado, para los sistemas S3 y S4 el máximo en $2\theta=21.5^\circ$, característico de los geles de sílice, se encuentra presente en ambos sistemas pero con una intensidad menor y bandas más amplias. Las bandas ausentes en $2\theta=11^\circ$, indican una hidrólisis completa en ambos sistemas.

3.2.2. Caracterización por espectrometría de infrarrojo (FT-IR).

En la Figura 3.2.2 se muestran los espectros de FT-IR de los materiales híbridos sintetizados. En estos espectros se observan bandas de baja intensidad en 2966 cm^{-1} para los sistemas S1 y S2, y en 2975 cm^{-1} para los sistemas S3 y S4, las cuales podrían corresponder a las vibraciones de tensión asimétrica del CH_3 correspondientes al PDMS. En 1257 y 1263 cm^{-1} aparecen las bandas relacionadas con las vibraciones de estiramiento asimétrico de los enlaces Si- CH_3 del PDMS.

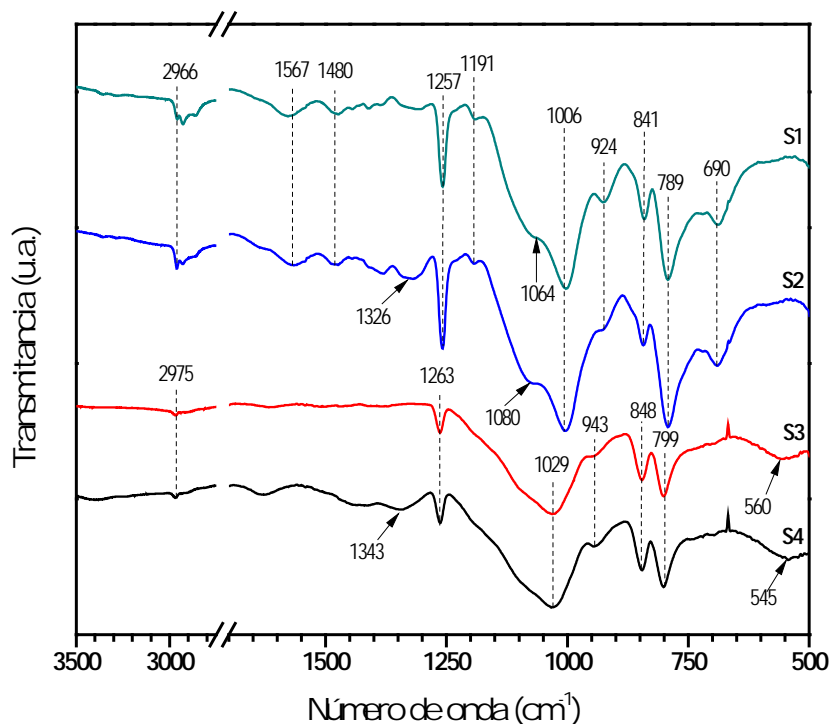


Figura 3.2.2 Espectros IR de los sistemas híbridos base APS.

Las bandas de absorción localizadas en 1326 cm^{-1} y 1343 cm^{-1} , en los sistemas S2 y S4 respectivamente, los cuales son materiales con adición de Ca, por lo cual estas bandas pueden corresponder a la tensión del enlace N-O del NO_3^{1-} del remanente de $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$, y en 1640 cm^{-1} el nitrato de calcio presenta su banda característica, la cual se observa solo en el sistema S4.

Por otro lado, en la zona comprendida entre 1650 y 1300 cm^{-1} se observan bandas de baja intensidad en los sistemas S1 y S2 debido a la presencia de APS. La banda en 1567 cm^{-1} corresponde al enlace N-H de deformación de los grupos amino; mientras que las bandas localizadas en 1480 cm^{-1} y 1191 cm^{-1} corresponden al enlace C-H en CH_3 de los grupos etoxi del APS, lo que indica la presencia de APS en la red y que el reactivo no se

ha hidrolizado completamente, lo cual está de acuerdo con el resultado observado en DR-X antes analizado.

Entre 1100 y 1000 cm^{-1} se encuentran las bandas que corresponden a las vibraciones de estiramiento asimétrico del enlace Si-O en Si-O-Si. Para los sistemas S1 y S2, estas bandas se localizan en 1006 cm^{-1} , con un pequeño hombro en 1064 cm^{-1} y 1080 cm^{-1} , respectivamente; mientras que para los sistemas S3 y S4 existe un corrimiento a 1029 cm^{-1} y presentan menor intensidad. Estas bandas indican que se han producido las reacciones de condensación con el APS.

En 924 cm^{-1} y 943 cm^{-1} se observan bandas de baja intensidad las cuales corresponden a los grupos Si-OH e indican la presencia de grupos silanol libres.

La banda situada en 841 cm^{-1} , corresponde a las vibraciones de los enlaces Si-O, siendo estos los enlaces entre las unidades de SiO_2 y PDMS que forman el material híbrido. Lo anterior indica la presencia de grupos silanol provenientes del APS y TEOS hidrolizado.

En los espectros de FT-IR del sistema S1 y S2, aparecen de manera intensa las bandas asignadas a los enlaces Si-O, en 789 cm^{-1} correspondientes a los tetraedros de sílice $[\text{SiO}_4]$; y los enlaces Si-C pertenecientes al PDMS. Para el sistema S3 y S4 se presentan las mismas bandas a menor intensidad y con un corrimiento a 799 cm^{-1} . La intensidad mayor en las bandas de los sistemas S1 y S2 se puede deber un mejor entrecruzamiento entre las unidades de SiO_2 y PDMS.

Finalmente, la banda localizada en 690 cm^{-1} es característica del PDMS y se asigna a los enlaces

La Tabla 3.2.1 muestra un resumen de la asignación de bandas más importantes presentes en los materiales híbridos sintetizados.

Tabla 3.2.1 Asignación de bandas para los materiales híbridos

Número de onda (cm ⁻¹)	Asignación de enlace
2966, 2975	Tensión asimétrica del C-H en el CH ₃
1567	Vibración de flexión asimétrica de N-H
1480	Tensión asimétrica del C-H en el CH ₃ del APS
1326, 1343	Tensión del N-O en NO ₃ ⁻¹
1263, 1257	Vibración asimétrica de Si-CH ₃ en el PDMS
1191	C-H en CH ₃ del grupo etoxi del APS
1080, 1064	Estiramiento asimétrico Si-O-Si
1029, 1006	Vibración simétrica del Si-O-Si
943, 924	Vibraciones de estiramiento Si-OH hidrolizado
848, 841	Si-O-Si (unidades D-Q)
799, 789	Si-O en [SiO ₄] y Si-C en el PDMS

3.2.3. Caracterización por microscopía electrónica de barrido (MEB)

La microestructura y morfología de los sistemas híbridos sintetizados, son resultado de diferentes factores como son las condiciones de síntesis, las relaciones molares empleadas, y las características físicas y químicas de los precursores orgánicos e inorgánicos; así como de los cambios sufridos en las etapas de envejecimiento y secado.

En la Figura 3.2.3 se muestran las micrográficas de los materiales híbridos base APS para los sistemas S1 y S2.

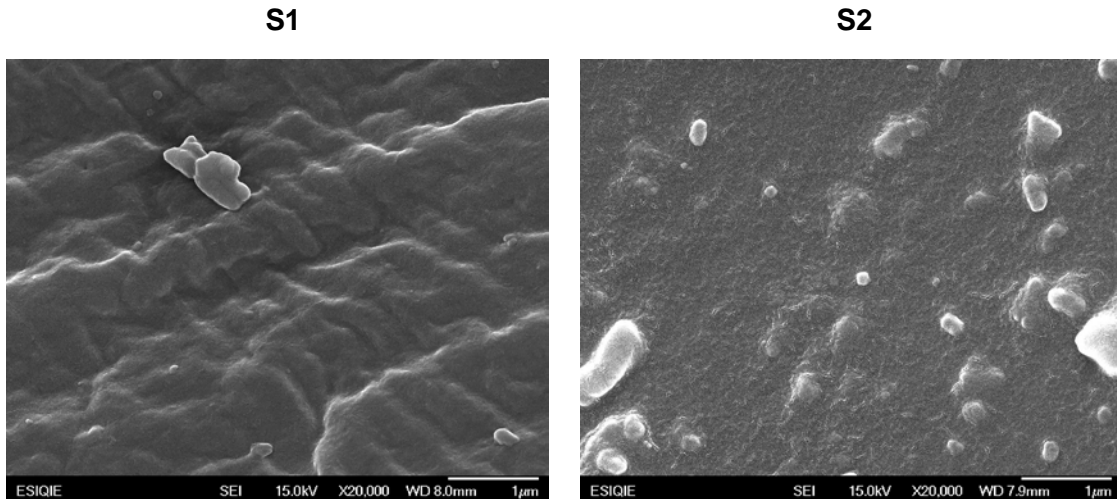


Figura 3.2.3 Micrográficas de los materiales híbridos para los sistemas S1 y S2

Para el sistema S1 se puede observar una superficie rugosa, y homogénea lo que indica que no hay separaciones de fase y que los componentes del sistema están distribuidos uniformemente. Mientras que en la micrografía del sistema S2 se puede observar una superficie menos rugosa y con algunos aglomerados, posiblemente debido al Ca presente en este sistema. Lo cual indica que la microestructura se ve afectada por la incorporación de Ca a la red de sílice.

En la Figura 3.2.4 se pueden observar las micrográficas de los materiales híbridos para los sistemas S3 y S4.

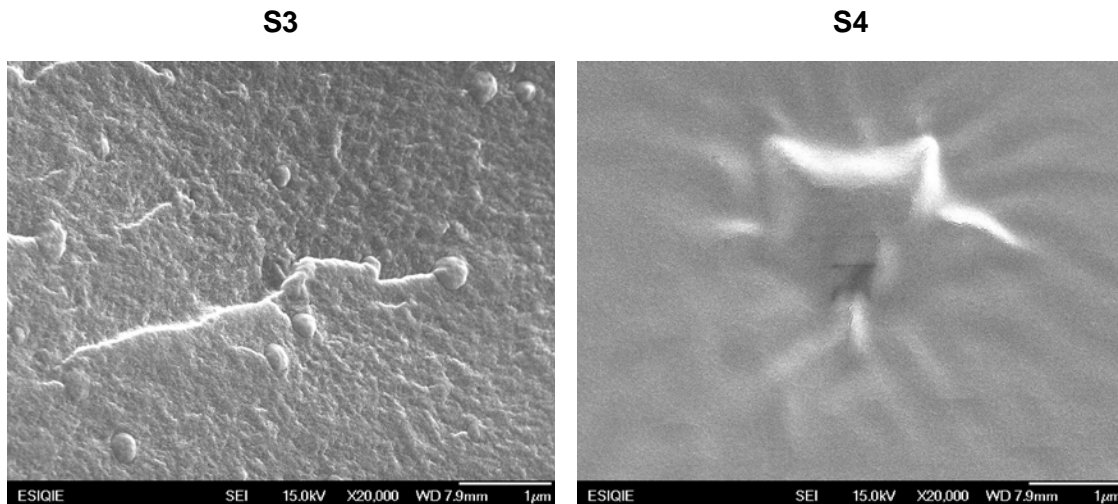


Figura 3.2.4 Micrografías de los materiales híbridos para los sistemas S3 y S4

En las que la superficie es más lisa que para los materiales S1 y S2, lo cual significa que los materiales sintetizados son más densos, compactos y homogéneos. Lo anterior concuerda con la apariencia física observada así como con los tiempos de gelificación de estos materiales. Tampoco se observan separaciones de fases, por lo que los componentes que integran los materiales están distribuidos uniformemente.

3.3. Evaluación de la degradación de los materiales híbridos en solución buffer de fosfatos

El estudio de la estabilidad y degradación de los materiales híbridos sintetizados se llevó a cabo mediante la inmersión de muestras representativas de los materiales en solución buffer de fosfatos (PBS por sus siglas en inglés), a diferentes tiempos de inmersión (1, 3, 7, 14, 21 y 28 días). Se midió la variación de pH de la solución buffer de fosfatos que estuvo en contacto con el material, así como la pérdida de peso que presentan los materiales al ser sumergidos en dicha solución en los diferentes tiempos de prueba.

3.3.1. Variación de pH en solución buffer de fosfatos

En la Figura 3.3.1 se muestran los valores de pH obtenidos en función del tiempo de inmersión.

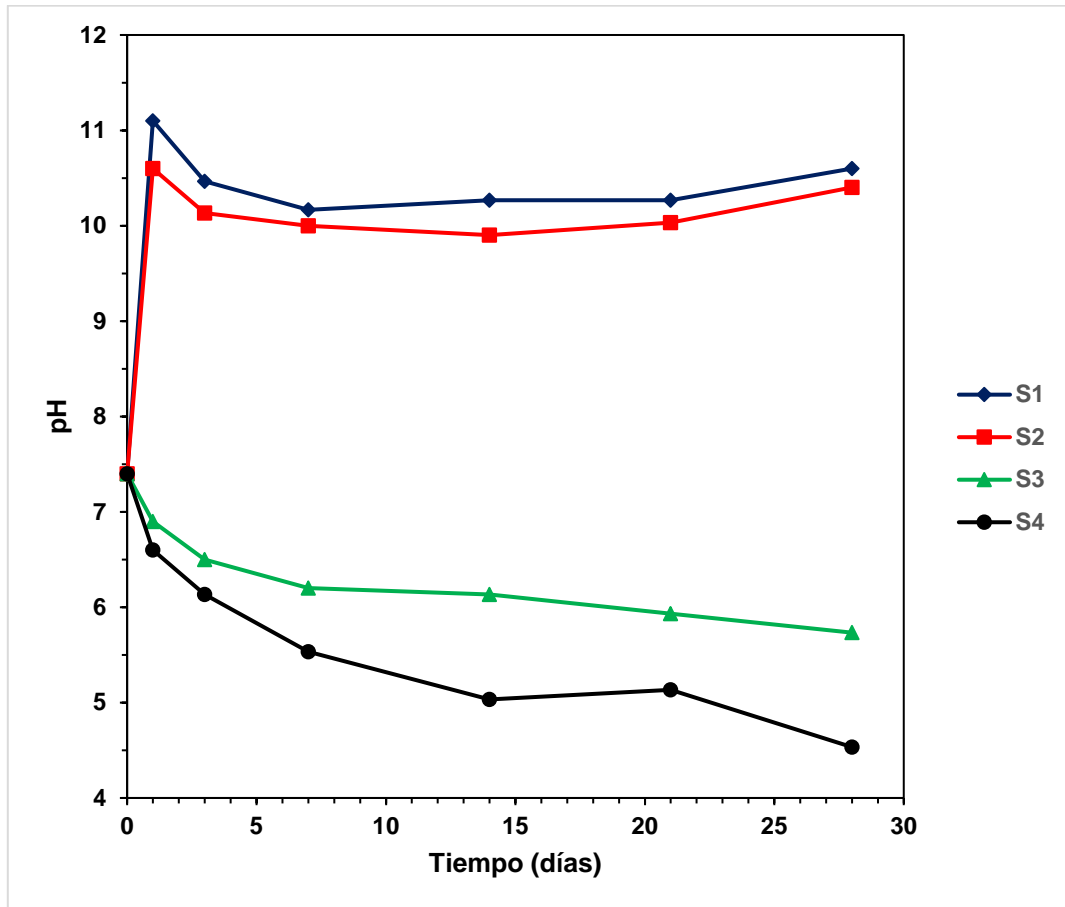


Figura 3.3.1 Cambio de pH en PBS a diferentes tiempos de inmersión.

Se puede apreciar que el pH inicial de la solución es de 7.4 y disminuye desde el primer día a un pH de 6.8 y 6.5 para los materiales S3 y S4, respectivamente. Se puede observar una disminución gradual del pH en los siguientes días hasta mantenerse casi constante a partir del día 7 de inmersión para S3. Mientras que para S4, la disminución del pH continúa hasta el día 14, y posteriormente presenta un ligero incremento al día 21, para después volver a disminuir a los 28 días de inmersión, siendo su pH final de 4.8.

Por otro lado, para los materiales S1 y S2, los valores de pH aumentaron desde el primer día a un pH de 11.2 y 10.7, respectivamente. Posteriormente para el día 3, presentaron una ligera disminución en el pH, pero éste se mantuvo casi constante hasta el día 21, sin embargo para el día 28 se puede observar un pequeño incremento a 10.6. Teniendo valores de pH muy parecidos entre los materiales S1 y S2 durante todo el periodo de inmersión.

En general, se puede observar que para los materiales S1 y S2, existe un incremento del pH y una estabilización del mismo a partir del día 3 de inmersión, siendo este de ~10.5. Mientras que los materiales S3 y S4, presentaron un comportamiento opuesto a los materiales S1 y S2, debido a que desde el primer día presentaron una disminución del pH, disminuyendo éste gradualmente para el S4 y manteniéndose casi constante para S3 a partir del día 7.

El incremento del pH en los sistemas 1 y 2 puede atribuirse a la concentración de los grupos amino en el material híbrido debido a las moléculas NH₂ proporcionadas por el APS, provocando que la solución sea más alcalina. Lo anterior se puede explicar por la hidrólisis del grupo amino, debido a que las aminas son bases moderadamente fuertes, sus disoluciones acuosas son básicas. Una amina puede sustraer un protón del agua, formando un ion amonio y un ion hidroxilo lo cual aumenta el pH de la solución.

La Figura 3.3.2 muestra la reacción de hidrólisis para los grupos amino del material híbrido.

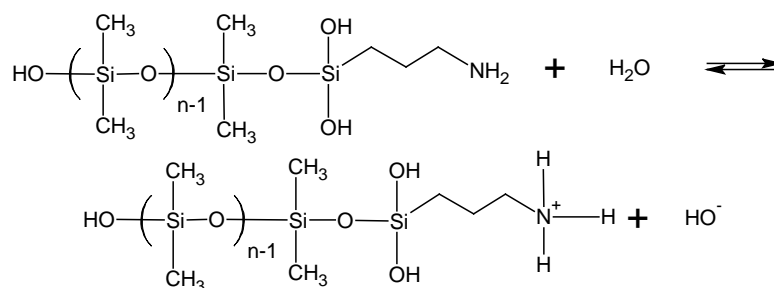


Figura 3.3.2 Reacciones de hidrólisis para los grupos amino

La estabilización del pH a valores básicos para los materiales S1 y S2, ocurre debido a la cadena alifática del APS, la cual estabiliza el ion amonio y desplaza la reacción hacia la derecha, haciendo a la amina una base más fuerte.

Para los sistemas 3 y 4, la disminución en el pH se puede atribuir a la concentración de los grupos hidroxilo –OH del material híbrido, proporcionados por el TEOS y el APS, lo cual provoca que la solución sea más ácida, ya que el protón del grupo hidroxilo se extrae por la interacción con las moléculas de agua de la solución buffer de fosfatos y forma iones hidronio los cuales acidifican la solución.

La Figura 3.3.3 muestra la interacción de los grupos –OH con las moléculas del agua presentes en la solución.

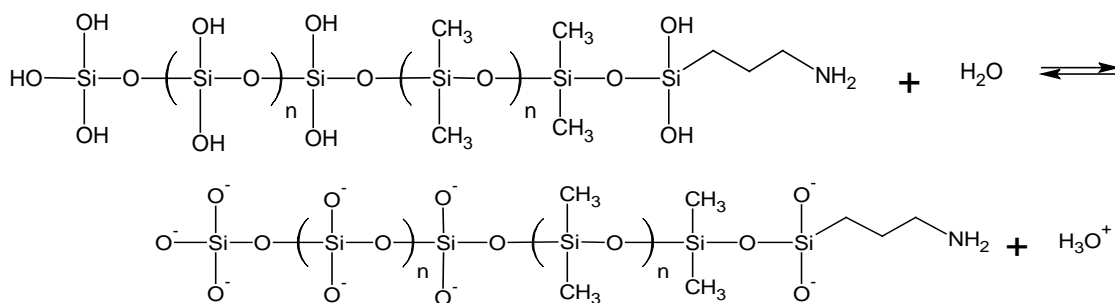


Figura 3.3.3 Reacciones de hidrólisis de los grupos OH

Por lo anterior, se puede concluir que la cantidad de APS incorporada al sistema influye notablemente en la estabilidad de los materiales. Ya que fueron más estables los materiales S1 y S2, los cuales contienen 70 % peso de APS en el sistema híbrido, mientras que los materiales S3 y S4 contienen sólo 15 % peso. También se puede observar que el Ca^{2+} incorporado al material S2 no tiene una influencia notoria en su estabilidad, mientras que para el material S4, el Ca^{2+} incorporado influye en la disminución de pH, siendo ésta mayor que para S3. Este resultado va relacionado a que la presencia de calcio promueve una estructura menos interconectada y por tanto más abierta, lo que

provoca mayor facilidad para que la solución penetre dentro de la red provocando una mayor degradación del material.

3.3.2. Degradación hidrolítica en solución buffer de fosfatos

El estudio de la degradación hidrolítica de los híbridos se llevó a cabo monitoreando el cambio de peso de los materiales en solución buffer de fosfatos a diferentes tiempos de inmersión. La Figura 3.3.4 muestra la pérdida de peso de los materiales en función del tiempo de inmersión.

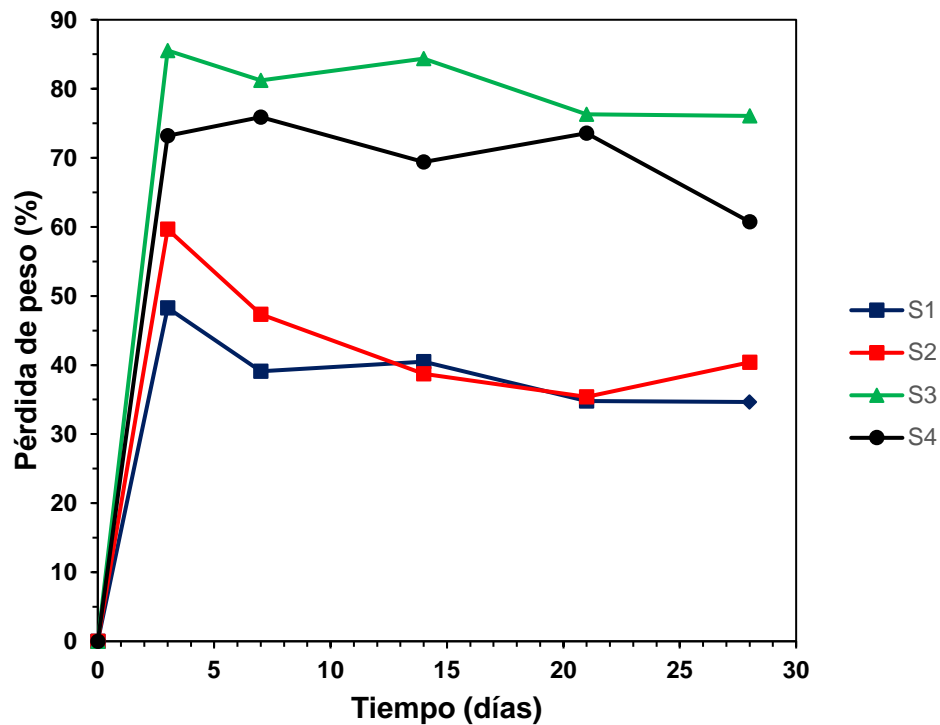


Figura 3.3.4 Pérdida de peso de los materiales híbridos a diferentes días de inmersión en PBS.

Para los materiales S1 y S2 se puede observar que la pérdida de peso es mucho menor que para los materiales S3 y S4. También se observa que la mayor pérdida de peso se da al inicio de la prueba de inmersión en todos los casos. Por otra parte, la pérdida de peso (~40 %) se mantuvo casi constante para S1 a partir del día 7 de inmersión y hasta el día 21, donde disminuyó

hasta ~35 % y se mantuvo constante hasta el final de la prueba; mientras que para S2 fue variando, presentando un máximo para el día 3 con un ~60 % de pérdida, para posteriormente disminuir a 35 % para el día 21 y aumentar a ~40 % para el final de la prueba. De acuerdo con los resultados de cambio de pH a valores más altos, esta pérdida de peso está relacionada con la eliminación de productos de degradación con carácter básico, los cuales, para este sistema de APS-PDMS, podrían ser grupos amino pertenecientes al APS.

Por otro lado, los materiales S3 y S4 presentaron una pérdida de peso de 76 % y 85 %, respectivamente, al inicio de la prueba y hasta el día 7 de inmersión donde S3 tuvo una pérdida de peso de ~80 % y S4 de 75 %, manteniéndose casi constantes para el material S4 hasta el día 28 donde presentó una disminución en la pérdida de peso de ~60 %; mientras que el material S3 presentó una pérdida de peso de 76 % para el día 21, la cual se mantuvo constante hasta el final de la prueba.

Con lo anterior podemos concluir que la cantidad de APS presente en los materiales híbridos, influye drásticamente en el proceso de degradación hidrolítica de los mismos. Ya que los materiales S3 y S4, los cuales contiene menor cantidad de APS, son los que presentan mayores pérdidas de peso, entre 70 y 90%. Esto puede ser atribuido a productos de degradación eliminados del material, lo cual está de acuerdo con los cambios en pH a valores más ácidos de las soluciones. Estos productos de degradación podrían deberse a que la degradación de la parte inorgánica es dependiente del pH del medio, lo cual provoca el rompimiento de los enlaces Si-O de las cadenas del TEOS.

Sin embargo, para los materiales S1 y S2, los cuales contienen mayor cantidad de APS en el sistema, el proceso de degradación hidrolítica se comportó de manera diferente que para los sistemas antes mencionados. La pérdida de peso se mantuvo prácticamente constante en un rango de entre 40

y 50 %, la cual se puede deber a la degradación hidrolítica del precursor orgánico (PDMS), formando grupos $\text{CH}_3\text{-Si-OH}$.

Finalmente, cabe mencionar que la adición de Ca^{2+} en el sistema afecta el comportamiento del material S4, teniendo menor pérdida de peso (de 65%) en el proceso de degradación en comparación con S3 (de 80%). Por otro lado, para los materiales S1 y S2, no se observa una diferencia significativa debido a la adición de calcio.

3.3.3. Análisis por espectrometría de infrarrojo (FT-IR)

El análisis por FT-IR se llevó a cabo con el objetivo de determinar los grupos funcionales de los materiales híbridos sensibles a las pruebas de degradación. Las imágenes siguientes muestran los espectros FT-IR de los cuatro materiales sintetizados después de ser sumergidos en solución buffer de fosfatos (SBF) a diferentes tiempos de inmersión

En la Figura 3.3.5, se muestra el espectro obtenido para el material S1 después de 1, 3, 7, 14, 21 y 28 días de inmersión en PBS.

Se puede observar básicamente las mismas bandas descritas anteriormente para el material S1 antes de ser sumergido en PBS. Aunque ciertas bandas presentan aumento o disminución de intensidad, las cuales se describen a continuación.

La banda situada en 2966 cm^{-1} , la cual corresponde a los grupos $-\text{CH}_3$ y $-\text{CH}_2$ del APS, presenta un aumento ligero en intensidad. También las bandas relacionadas con el enlace N-H del grupo amino del APS, disminuyen con forme aumentan los días de prueba. Con lo anterior podemos decir que posiblemente hubo pérdida de grupos amino en el material, lo cual concuerda con la pérdida de peso obtenida en el análisis de degradación hidrolítica.

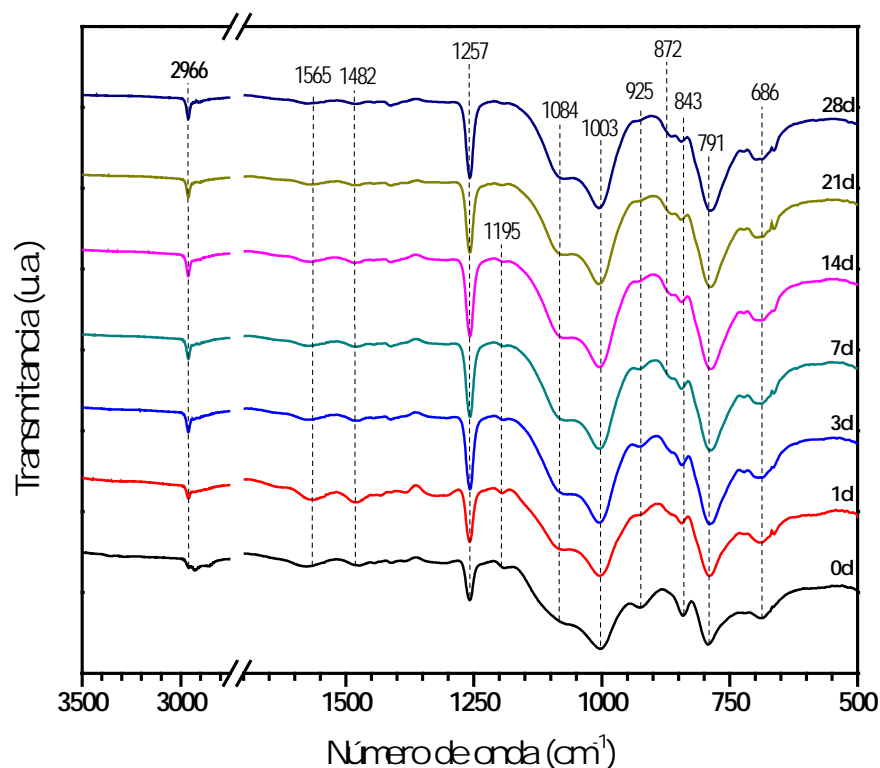


Figura 3.3.5 Espectros IR del sistema S1 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS

Por otro lado, la banda a 1257 cm^{-1} debida a las vibraciones de estiramiento simétrico del enlace Si-CH₃ y vibraciones de estiramiento asimétrico del enlace O-Si-O procedentes del PDMS, presenta un aumento de intensidad conforme aumentan los tiempos de inmersión. Las bandas situadas a 1084 y 1003 cm^{-1} , las cuales tienen relación con la vibración de enlace Si-O-Si, se observan más angostas.

Se puede observar que la banda situada en 925 cm^{-1} , la cual es asignada a los enlaces Si-OH, va desapareciendo conforme aumentan los días de inmersión. La banda a 843 cm^{-1} asignadas a los enlaces entre SiO₂ y PDMS también va disminuyendo; mientras que la banda localizada a 790 cm^{-1} , la cual corresponde al [SiO₃], presenta un aumento en su intensidad. Por lo anterior podemos concluir que el material híbrido S1 no presenta cambios en su

composición química y aunque presenta una disminución mínima en ciertos grupos funcionales, el aumento de intensidades en las bandas características de la red de sílice nos muestra la estabilidad en la red vítrea del material debida al APS.

La Figura 3.3.6 muestra los espectros para el material S2 después de ser inmerso en SBF.

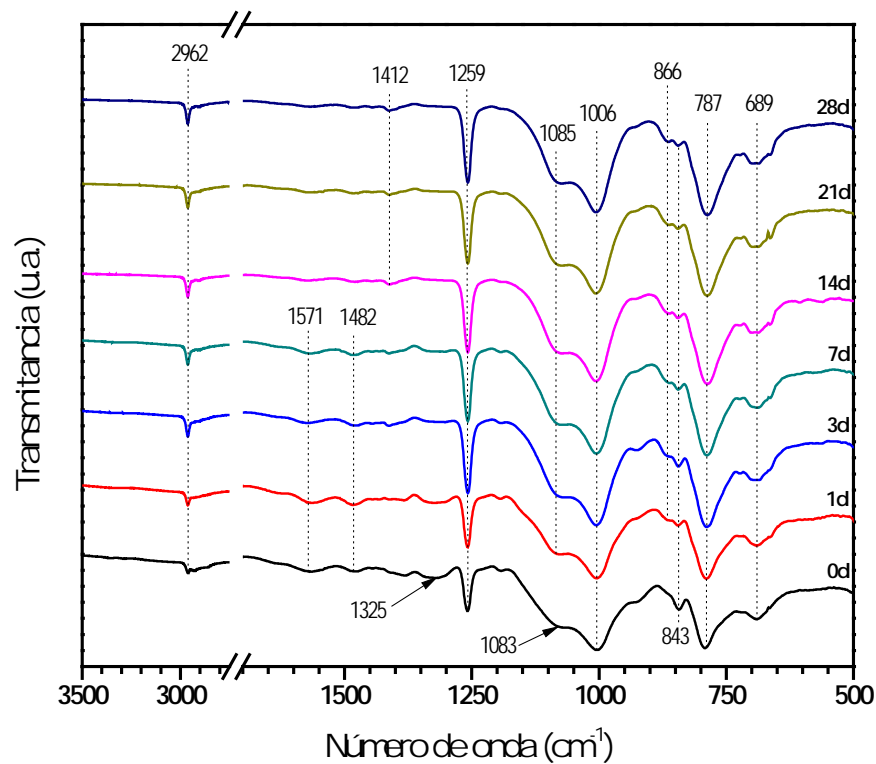


Figura 3.3.6 Espectros IR del sistema S2 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS

Se puede observar que prácticamente presentan las mismas bandas que antes de la inmersión, y los mismos cambios en las bandas, mencionados anteriormente, después de la prueba en PBS. A excepción de la banda localizada en 1325 cm⁻¹, la cual es característica del grupo nitrato (NO₃)⁻¹ (debida al Ca(NO₃)₂·4H₂O) y va disminuyendo conforme aumentan los días de inmersión. Al igual que las bandas en 1571 y 1482 cm⁻¹, las cuales representa

los enlaces N-H de los grupos amino del APS. Lo anterior concuerda con la pérdida de peso debida a la degradación hidrolítica de éste material.

La Figura 3.3.7 muestra el espectro del material S3 después de la inmersión en PBS, a diferentes tiempos de inmersión.

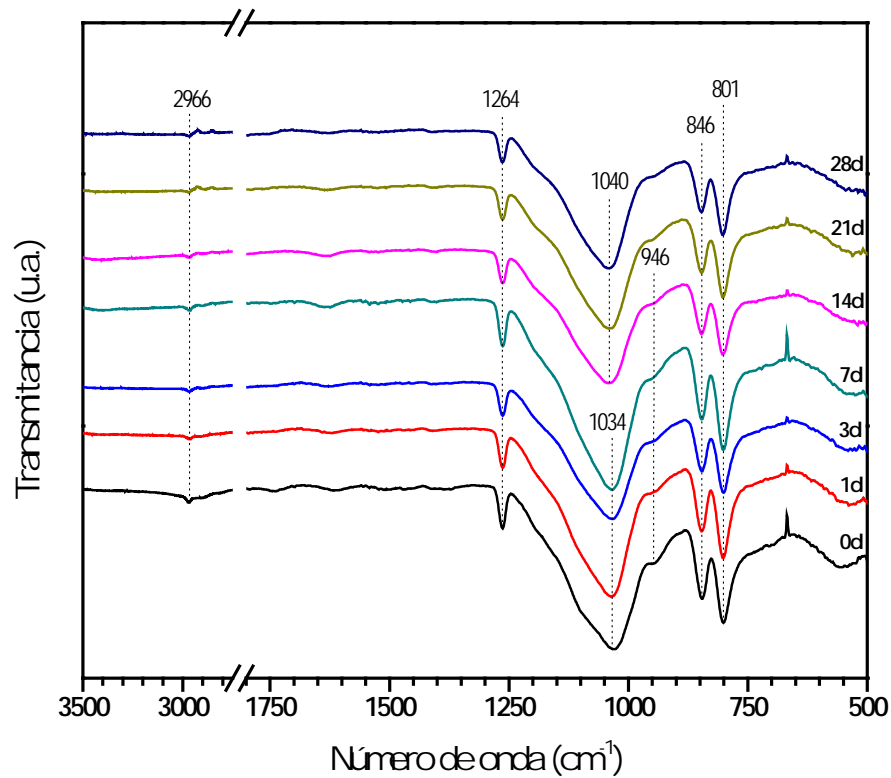


Figura 3.3.7 Espectros IR del sistema S3 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS

Se observa que las bandas permanecen prácticamente iguales, pero la intensidad se ve afectada conforme aumentan los días de inmersión. La banda a 2966 cm^{-1} desaparece casi totalmente para el día 28 de inmersión, esto es debido al que el material S3 contiene una menor proporción de APS (15 % en peso) con respecto a los materiales S1 y S2, y los grupos N-H, -CH₃, y -CH₂ debidos al APS sufren degradación hidrolítica en PBS. Las bandas debidas a la red de sílice presentan disminución en la intensidad y también son más angostas, esto se puede deber al rompimiento de los enlaces Si-O, lo cual

concuera con la pérdida de peso registrada para éste material debida al TEOS.

Por otro lado, en la Figura 3.3.8 podemos observar cambios más notorios en las bandas características de los grupos nitrato presentes en el material S4.

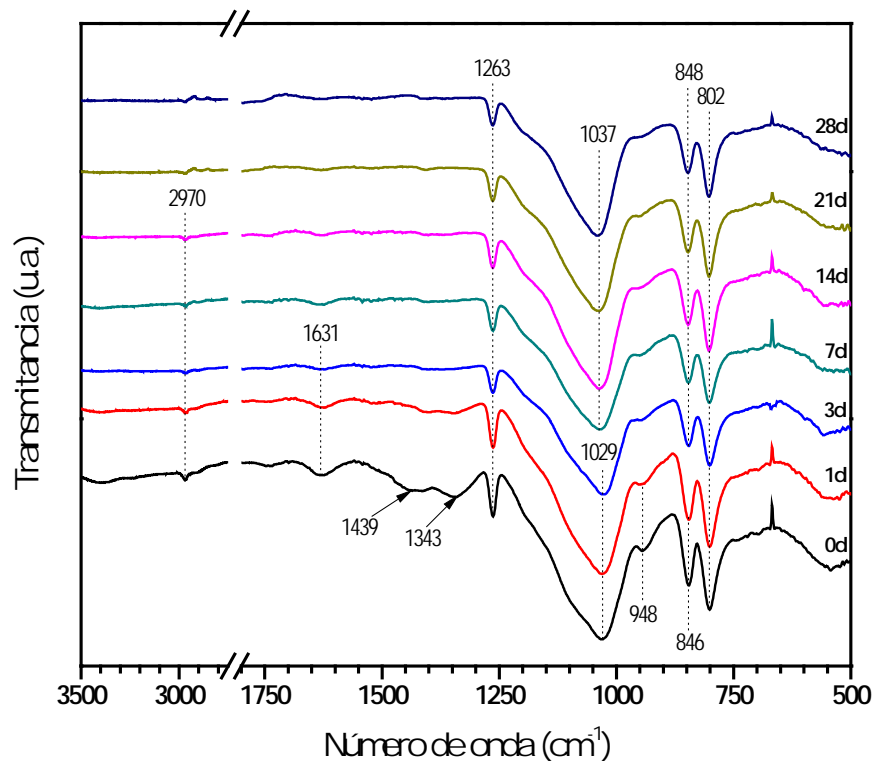


Figura 3.3.8 Espectros IR del sistema S4 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS.

Las bandas situadas a 1439 y 1343 cm^{-1} , las cuales disminuyen hasta desaparecer casi por completo para el día 14 de inmersión. Estas bandas, tienen relación con el Ca^{2+} adicionado en forma de sal de nitrato al material S4 e indica que los grupos nitrato $(\text{NO}_3)^{-1}$ son eliminados en la solución buffer de fosfatos. Lo anterior se ve reflejado en los cambios de pH y la pérdida de peso previamente analizadas, ya que la eliminación del nitrato ocasiona que el pH disminuya por la formación de HNO_3 en la solución, y a pH ácido los enlaces

Si-O debidos al TEOS se rompen, lo cual explica la pérdida de peso en el material.

3.4. Análisis de la bioactividad de los materiales híbridos.

La bioactividad en los materiales híbridos se determinó en base a la formación de hidroxiapatita sobre la superficie de los materiales después de permanecer sumergidos en una solución buffer de fosfatos. Se emplearon las técnicas de DRX y MEB para tal determinación, siendo complementarias para el análisis de resultados.

3.4.1. Análisis por difracción de rayos X

A continuación se presentan los espectros de DRX de los materiales híbridos antes y después de diferentes periodos de inmersión en solución buffer de fosfatos. En la Figura 3.4.1 se puede observar que para el material S1 no hay cambios notorios en los patrones de difracción hasta el día 7 de inmersión.

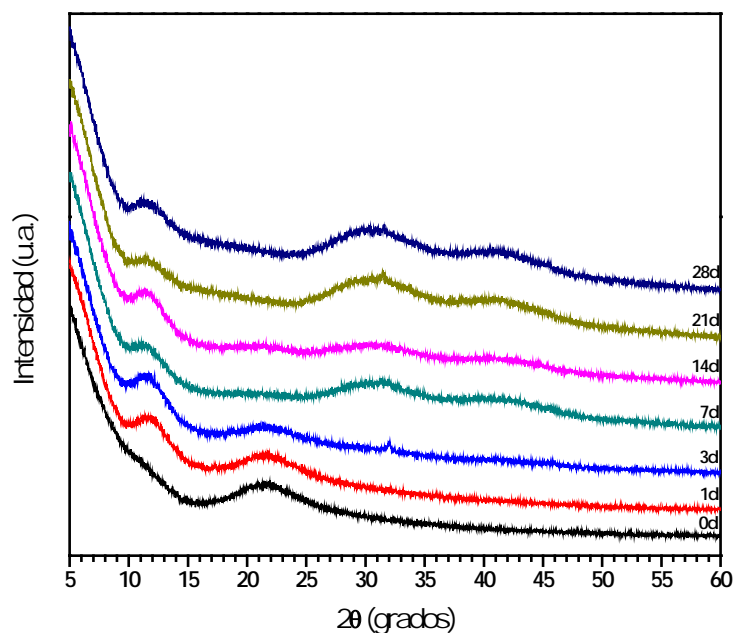


Figura 3.4.1 Diffractogramas del sistema S1 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS.

Se presenta la misma banda ancha a $2\theta=21^\circ$, característica de la estructura amorfa de la sílice vítrea, hasta el día 3, mientras que para los días posteriores, a partir del día 7 se pueden observar bandas anchas en 2θ de 32° y 42° , incrementándose conforme aumentan los días de inmersión. Con lo anterior se puede suponer que a mayores días de inmersión se puedan generar los picos característicos de la hidroxiapatita. Se puede observar que son bandas muy anchas las cuales están indicando el carácter amorfo del precipitado sobre la superficie del material.

Para el material S2, en la Figura 3.4.2 se pueden observar los picos característicos de la hidroxiapatita en $2\theta=32^\circ$ y $2\theta=46^\circ$ los cuales son notorios a partir del día 7 de inmersión y se intensifican para el día 28 de prueba.

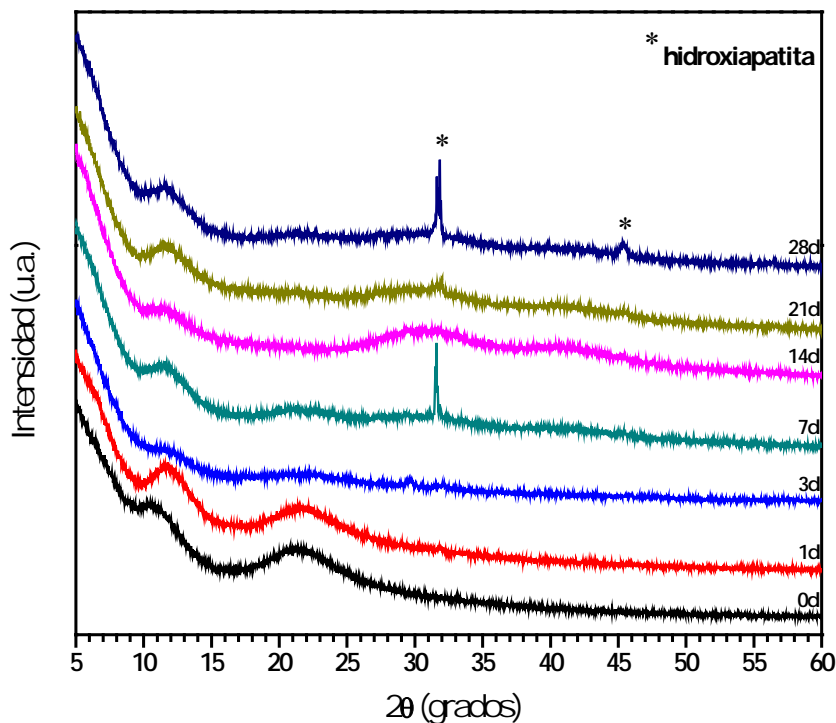


Figura 3.4.2 Difractogramas del sistema S2 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS.

Debido a lo antes mencionado, se puede concluir que la adición de Ca^{2+} al sistema influye notablemente en la capacidad de generación de hidroxiapatita en los materiales cuando estos se sumergen en la solución buffer de fosfatos. También se puede observar que el pico de DRX correspondiente a la sílice vítrea ($2\theta=22.5^\circ$) pierde intensidad y casi desaparece para el día 28 de inmersión, indicando la disolución de la red de sílice en la matriz, lo cual está de acuerdo con la disminución de las bandas de absorción en los espectros de FT-IR conforme incrementa el tiempo de inmersión; también esto indica que la matriz que permanece está constituida por PDMS indicado por el incremento de las bandas de este en dichos espectros. Se puede observar que los picos de la HA aparecen a cierto tiempo y después desaparecen a otros tiempos, para finalmente volver a aparecer. Lo anterior se puede deber a la pérdida de peso, ya que posiblemente se esté degradando la matriz a la vez que se obtiene una ganancia en peso por la precipitación de la HA. Si hay nuevamente pérdida de peso se debe a que se sigue degradando, lo cual provoca que la HA precipitada se vaya con la parte que se degrada, generando así un fenómeno de precipitación disolución de la HA.

Por otro lado, en la Figura 3.4.3 se observa que para el material S3 a partir del primer día de inmersión se formaron picos en dos zonas del espectro de DRX.

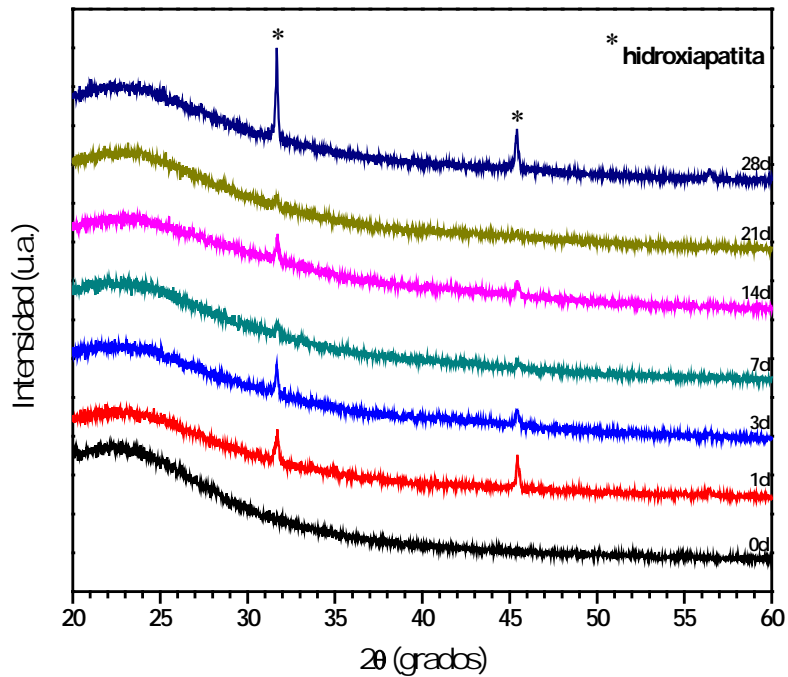


Figura 3.4.3 Difractogramas del sistema S3 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS.

Localizados en $2\theta=32^\circ$ y $2\theta=45.5^\circ$, ambos de baja intensidad en el primer día de inmersión, pero acrecentándose en los días posteriores. Los picos mencionados son característicos de compuestos de calcita, aunque para el material S3 no se adicionó calcio, se presentaron estos picos característicos.

Puesto que los materiales híbridos se pueden considerar amorfos, la manera de determinar la bioactividad de los materiales es mediante la formación de hidroxiapatita en la superficie del material, la cual presenta una estructura cristalina con picos ya reportados en la bibliografía (51).

En la Figura 3.4.4 se pueden observar los picos en $2\theta=32^\circ$ y $2\theta=45.5^\circ$ mejor definidos y con mayor intensidad en el material S4. Lo anterior se puede deber a la adición de calcio al sistema APS-PDMS-TEOS.

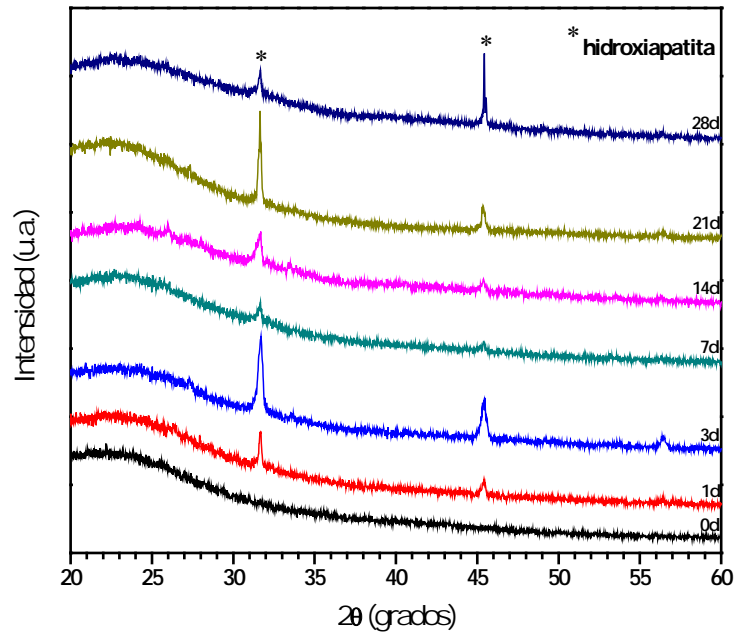


Figura 3.4.4 Difractogramas del sistema S4 antes y después de diferentes tiempos de inmersión en PBS.

Como se puede observar en la figura anterior, la presencia de Ca en el material promueve la precipitación de hidroxiapatita sobre la superficie del material. El incremento y la disminución de los picos a lo largo del tiempo de inmersión se puede atribuir a un proceso de degradación del material el cual no permite un constante incremento de la presencia de este precipitado provocando un proceso de precipitación-disolución de la HA.

En la Figura 3.4.5 y la Figura 3.4.6 se presentan los espectros de los materiales S1, S2, S3 y S4 en tiempos de inmersión de 1 y 28 días, respectivamente, con la finalidad de comparar el efecto de TEOS y de Ca en los materiales híbridos a base de APS.

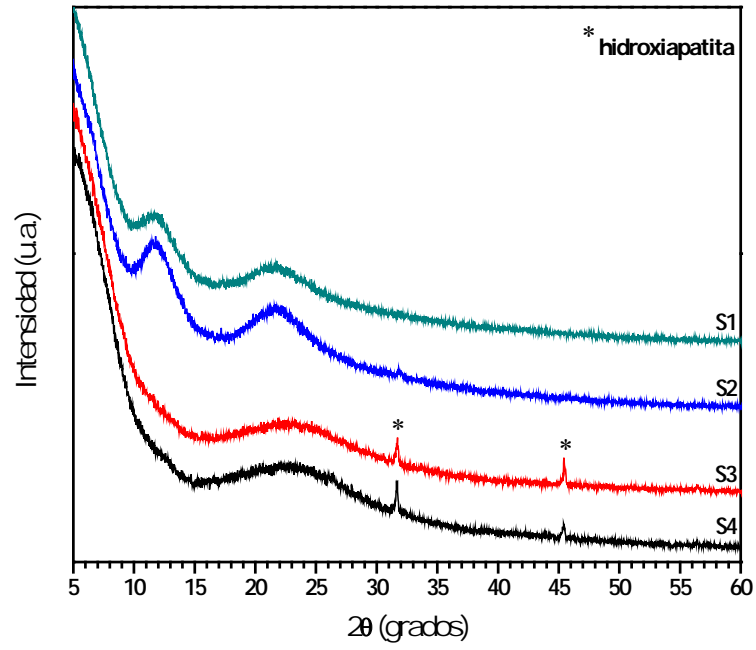


Figura 3.4.5 Difractogramas de los materiales híbridos a 1 día de inmersión en PBS

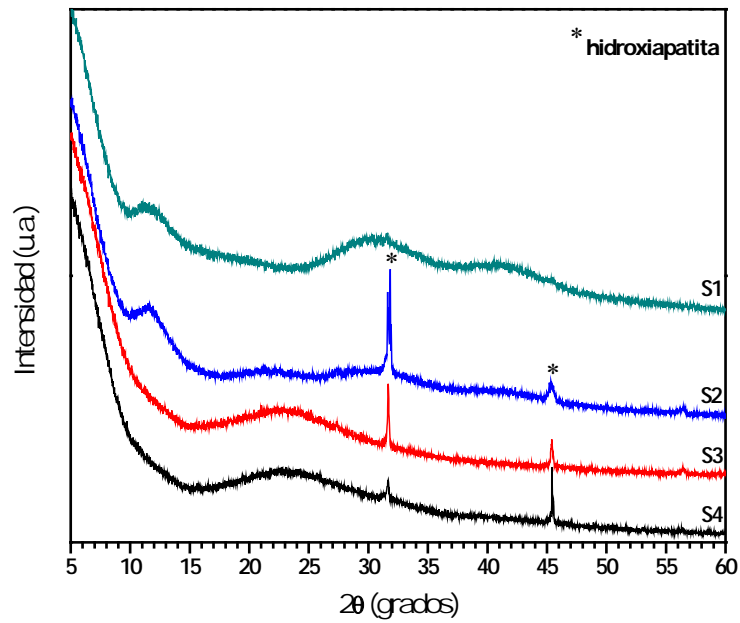


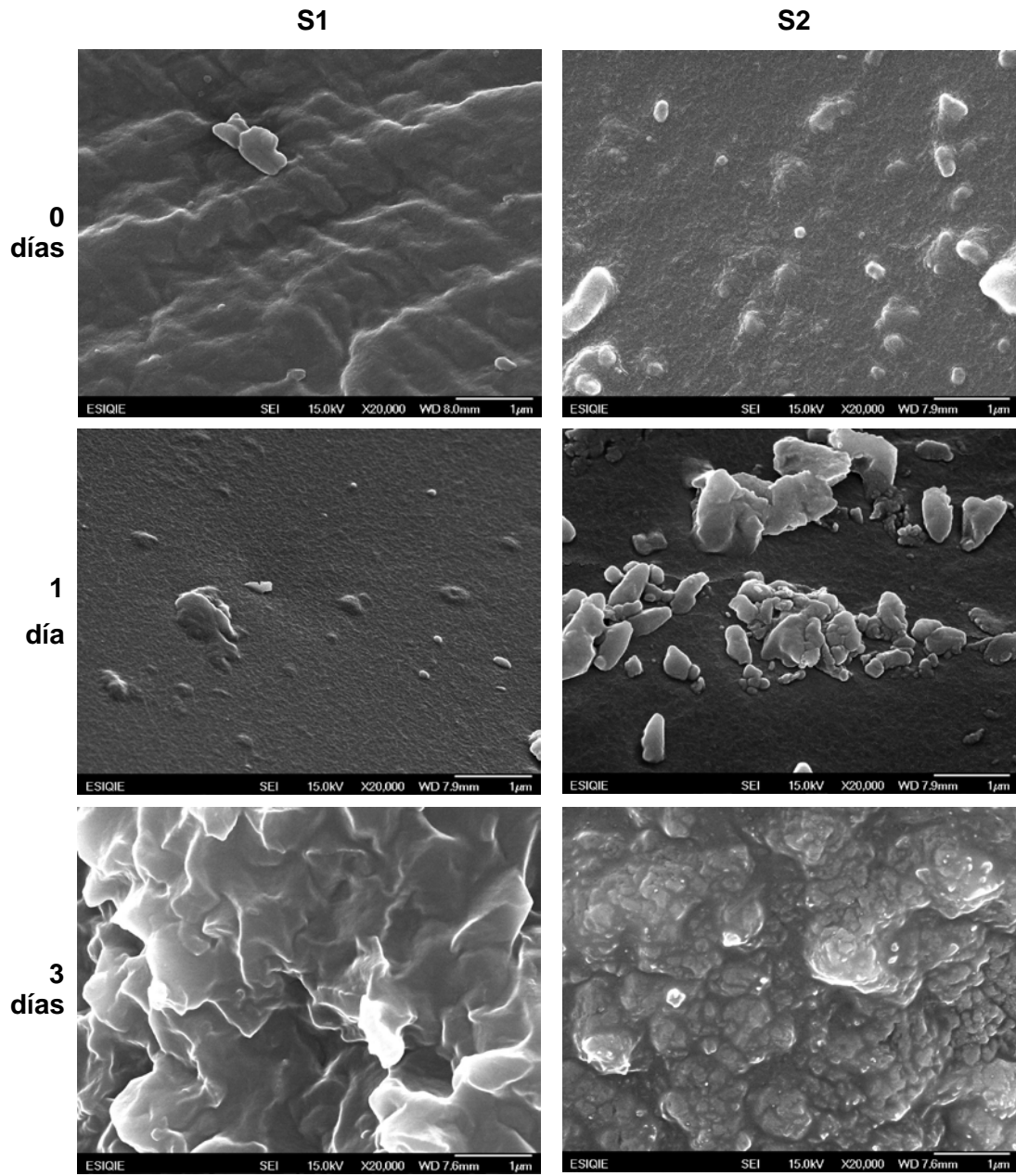
Figura 3.4.6 Difractogramas de los materiales híbridos a 28 días de inmersión en PBS

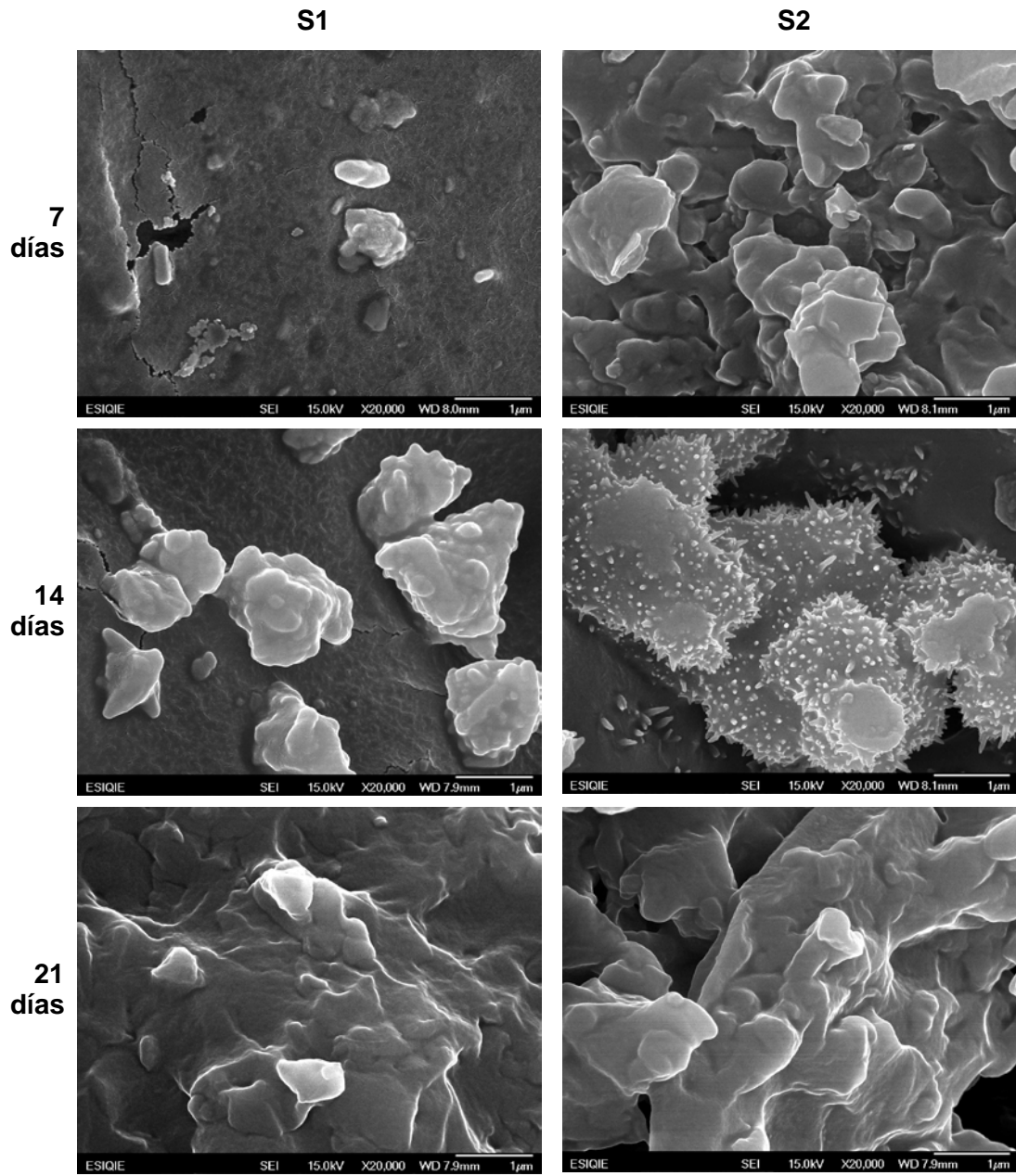
Observando las figuras anteriores se puede concluir que la adición de Ca^{2+} influye notablemente en la capacidad de generación de hidroxiapatita sobre la superficie de los materiales S2 y S4, los cuales presentaron los picos característicos de la hidroxiapatita. Para el material S4, el cual contiene TEOS, desde el primer día de inmersión se presentaron los picos característicos.

Lo anterior esta de acuerdo con las pérdidas de peso registradas para los materiales S3 y S4, ya que como se comentó anteriormente, las cadenas del TEOS se degradan a pH ácidos. En primer lugar, los materiales interactúan con los iones hidronio (H_3O^+) liberando iones Ca^{2+} , con lo que se forman grupos silanol (Si-OH), en la superficie del material. La liberación de iones Ca^{2+} interactúa con los iones fosfato presentes en la solución buffer de fosfatos (PBS), los grupos silanol tienen un efecto catalítico para que se genere la migración de iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} a la superficie del material, formándose así una película amorfa, la cual cristaliza posteriormente debido a la incorporación de iones OH^- , obteniéndose así una capa de hidroxiapatita.

3.4.2. Análisis por microscopía electrónica de barrido (MEB)

La Figura 3.4.7 muestra las microestructuras y morfologías encontradas para los materiales S1 y S2. Se puede apreciar la comparación entre las micrografías tomadas a los materiales antes y después de varios periodos de inmersión en solución buffer de fosfatos.





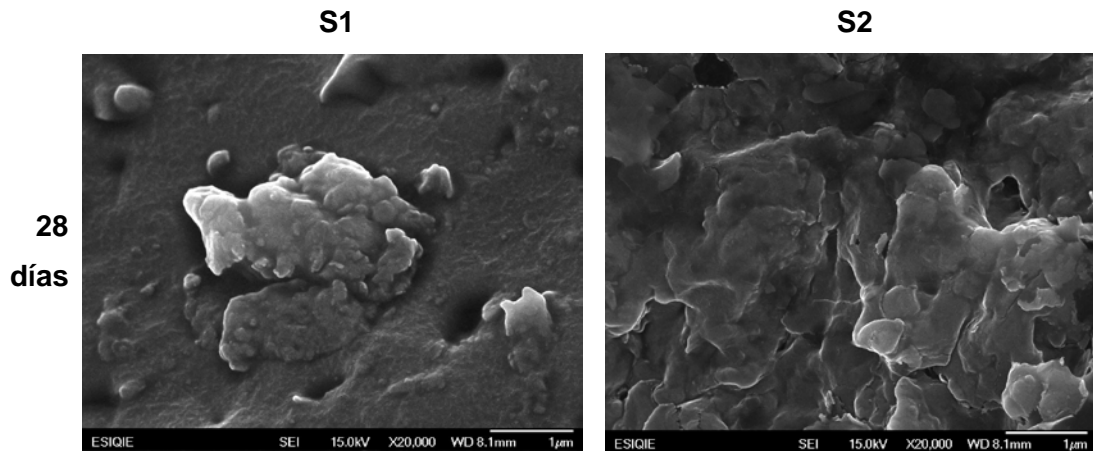
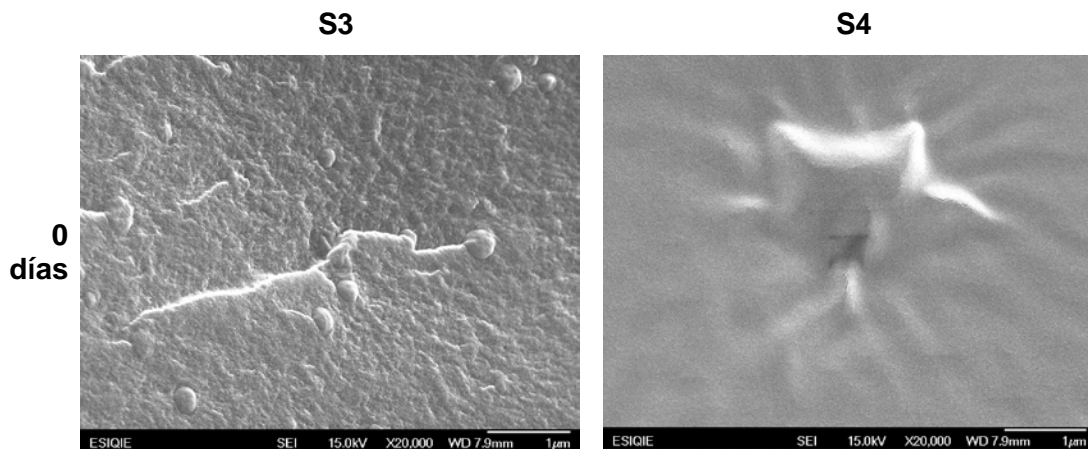
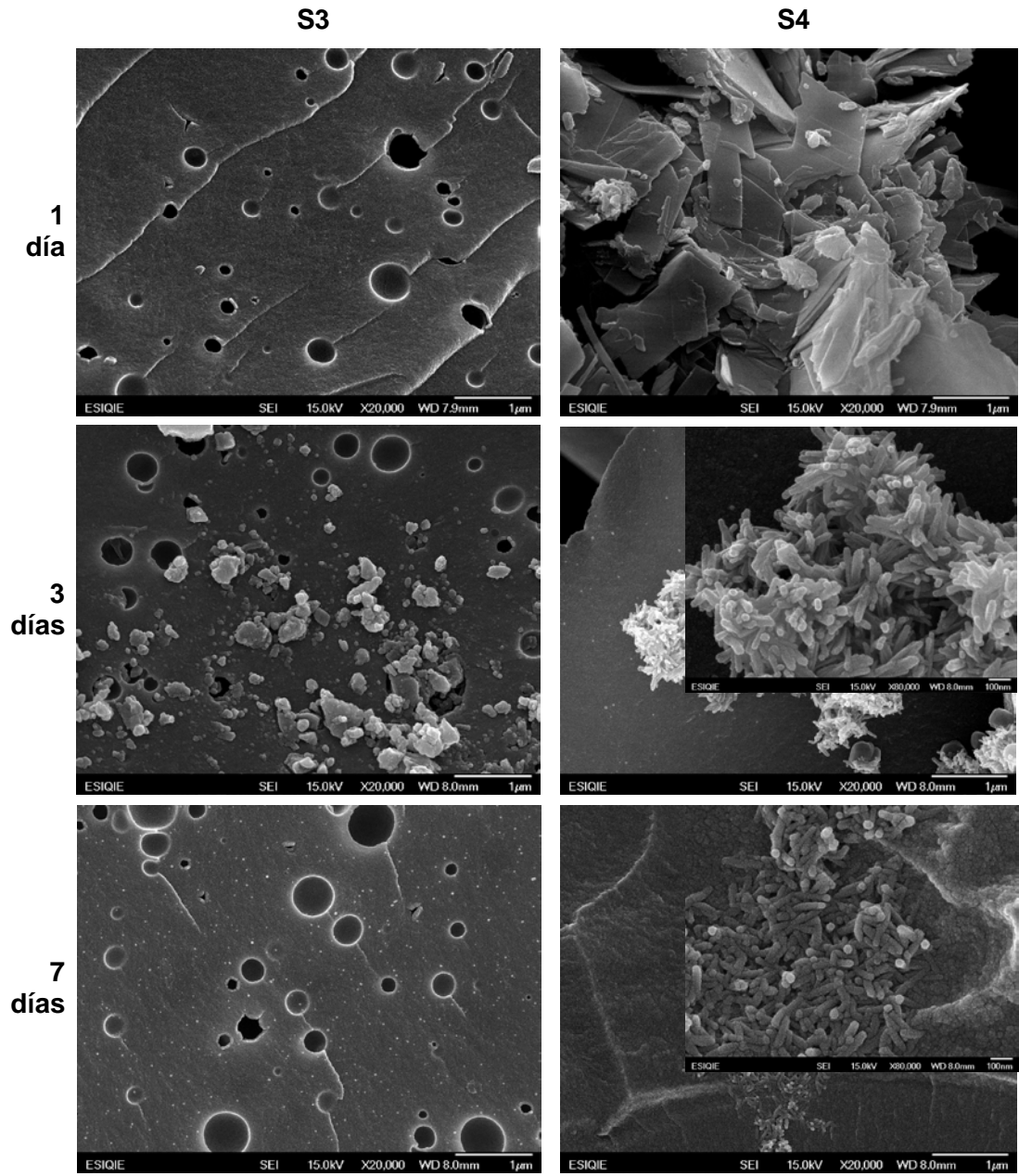


Figura 3.4.7 Micrografía obtenidas por MEB de los materiales híbridos S1 y S2 a diferentes periodos de inmersión en PBS

Desde el primer día hasta el 28 de inmersión en PBS se puede observar cambios en la morfología de los materiales S1 y S2. Presentan segregaciones, debidas posiblemente a la precipitación de fosfatos de calcio. En general, no se observa degradación en la superficie de estos materiales, lo anterior está de acuerdo con el análisis de pérdida de peso, el APS favorece a la estructura vítrea del material y tiende a degradarse más lentamente.

La Figura 3.4.8 muestra que las morfologías de los materiales S3 y S4 antes y después de der inmersos en PBS.





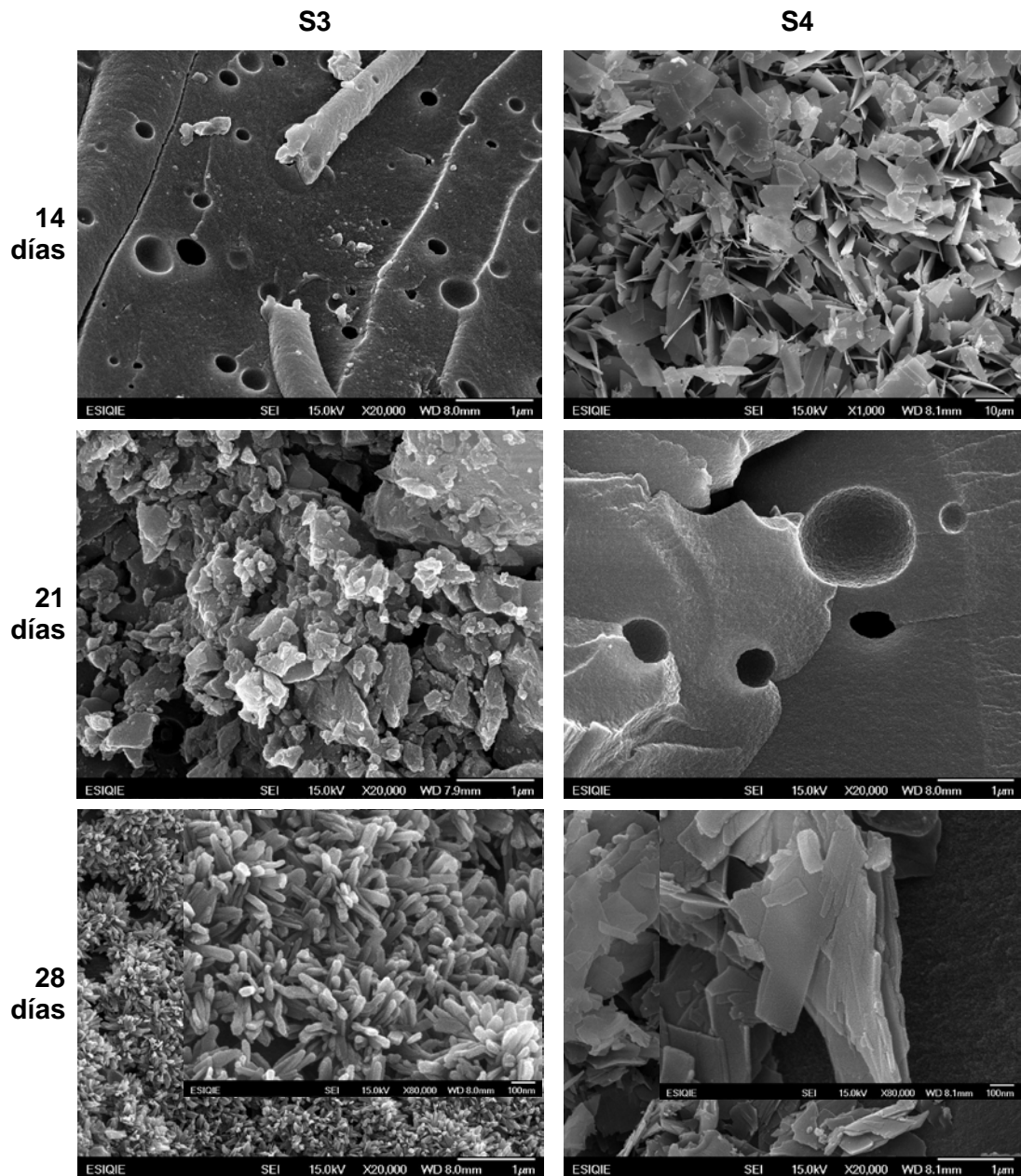


Figura 3.4.8 Micrografías obtenidas por MEB de los materiales S3 y S4 a diferentes periodos de inmersión en PBS

Se puede observar que para los materiales S3 y S4 se encuentra presente la formación de cristales de hidroxiapatita, los cuales se pueden apreciar a partir del primer día de inmersión para el material S4, y a partir del

día 21 para S3. Lo anterior se puede deber a que al material S4 se le incorporó Ca^{2+} en su estructura y esto propicia la formación de hidroxiapatita.

La formación de hidroxiapatita se puede deber a que los enlaces Si-OH presentes en la superficie, al ser inmersos en PBS comienzan a reaccionar con los iones HPO_4^{2-} y con Ca^{2+} . El crecimiento de la hidroxiapatita se da mediante un mecanismo de nucleación y crecimiento. En los híbridos que contienen Ca^{2+} , éste ion es liberado de las muestras hacia la solución buffer.

También se puede observar claramente la degradación de la superficie en ambos materiales, pero se presenta más notorio en las micrografías correspondientes al material S3, donde la degradación de la superficie se presenta desde el primer día de inmersión. Lo anterior está de acuerdo con los resultados obtenidos de las pérdidas de peso del material, las cuales llegaron a ser de hasta 90 %.

Las siguientes micrografías muestran más claramente el cambio sufrido en la superficie de los materiales después de ser tratados con solución buffer de fosfatos.

En la Figura 3.4.9 se puede apreciar que la microestructura no se ve notablemente afectada por la solución buffer de fosfatos, sólo se observan algunos aglomerados. Lo anterior concuerda con el difractograma obtenido, ya que no se puede apreciar la formación de hidroxiapatita en la superficie del material.

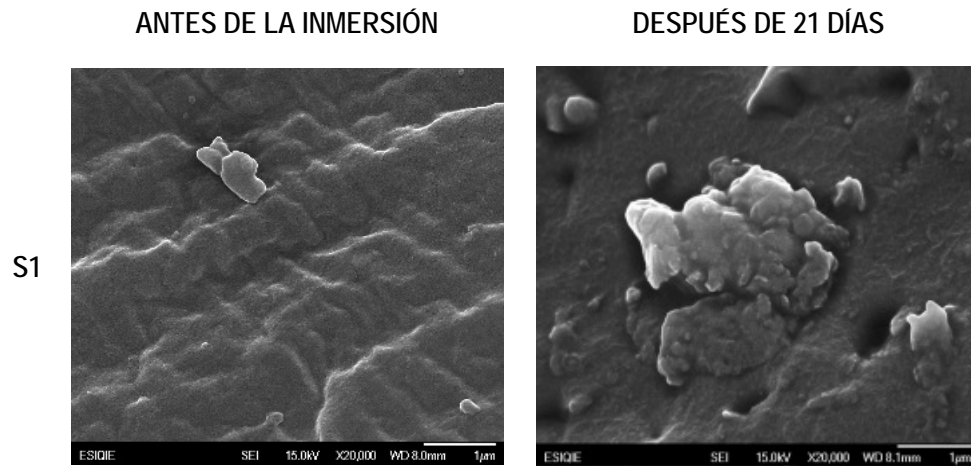


Figura 3.4.9 Micrografías de material S1 antes y después de 21 días de inmersión en PBS.

Por otro lado, la Figura 3.4.10 muestra que la superficie del material S2 se ve afectada por el tratamiento con la solución buffer de fosfatos, ya que la superficie no es tan homogénea como era antes de la inmersión, y se pueden observar también la formación de aglomerados sobre la superficie.

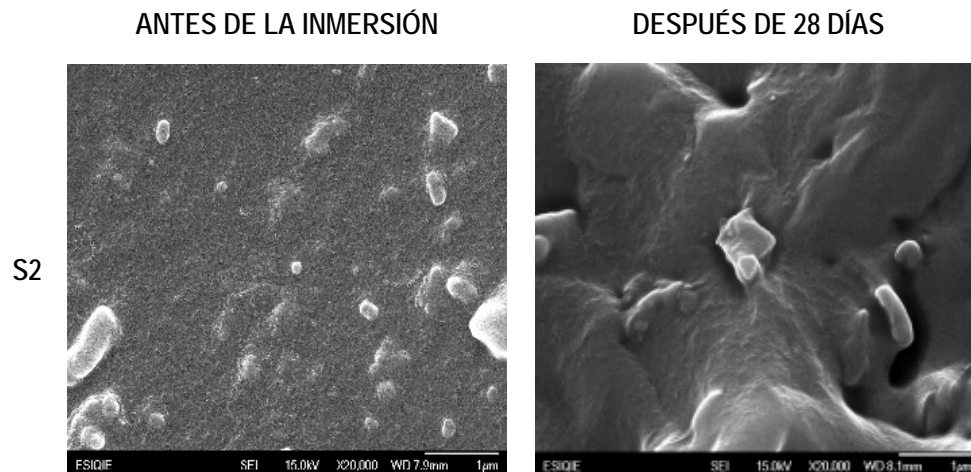


Figura 3.4.10 Micrografías de material S2 antes y después de la inmersión en PBS

La Figura 3.4.11 muestra claramente la formación de una capa de hidroxiapatita sobre la superficie del material S3, lo anterior concuerda con los difractogramas obtenidos.

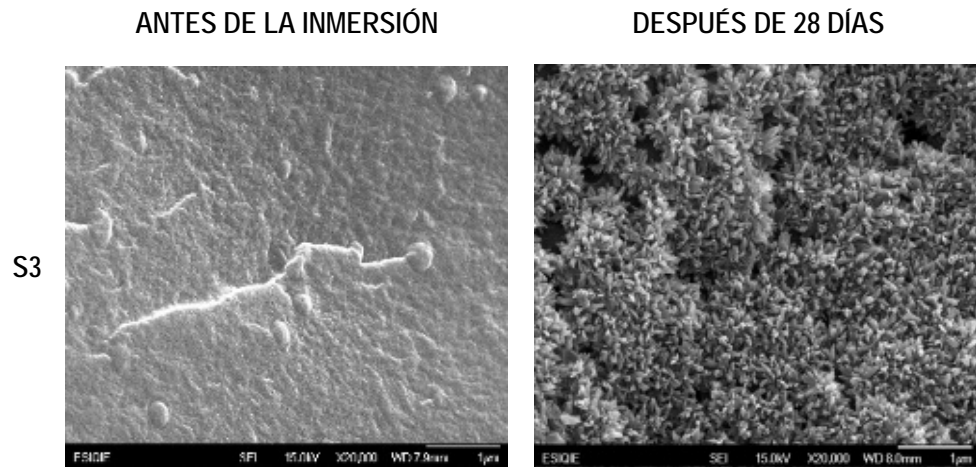


Figura 3.4.11 Micrografías de material S3 antes y después de la inmersión en PBS

Mientras que en la Figura 3.4.12 también se puede observar cristales sobre la superficie del material aunque con diferente morfología que la observada para S3. Lo anterior también concuerda con los difractogramas obtenidos para este material, ya que comprueba la presencia de hidroxiapatita en la superficie del material.

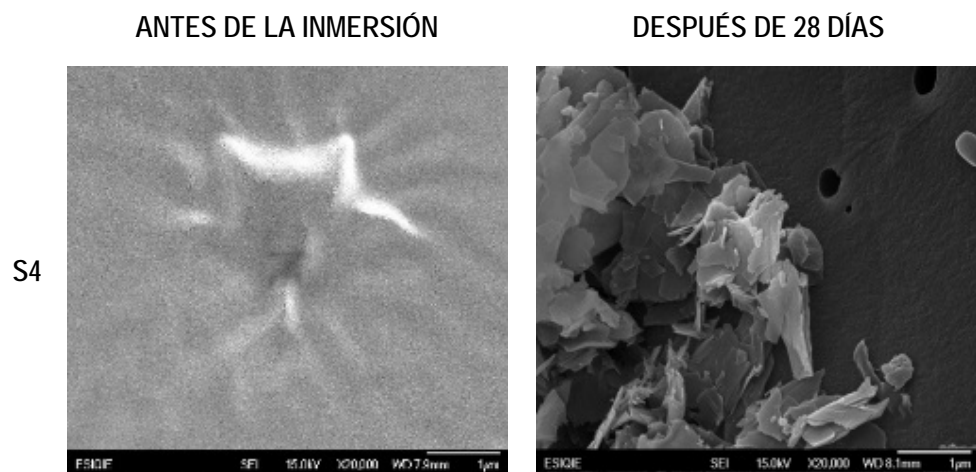


Figura 3.4.12 Micrografías de material S4 antes y después de la inmersión en PBS

CONCLUSIONES

Mediante el proceso sol-gel es posible obtener materiales híbridos de los sistemas APS-PDMS y APS-PDMS-TEOS modificados con Ca^{2+} , los cuales presentaron buena homogeneidad en sus características microestructurales y estructurales.

Los materiales se caracterizaron mediante las técnicas de MEB, DR-X, FT-IR, antes y después de ser inmersos en PBS, las cuales resultaron suficientes para la caracterización de la microestructura, cristalinidad y estructura química; así como para la evaluación de la degradabilidad y bioactividad de los materiales híbridos.

La evaluación de la bioactividad y degradabilidad hidrolítica de los híbridos sintetizados, mostró la influencia del APS en los diferentes materiales, encontrando que para los materiales con alto contenido de APS, la degradación hidrolítica es más lenta que para los materiales con bajo contenido de APS y alto contenido de TEOS. Lo anterior también se ve reflejado en los cambios de pH de las soluciones que contenían a los materiales, ya que a mayor contenido de APS, tienden a degradarse menos que los que contienen TEOS.

La incorporación de Ca^{2+} aumenta las propiedades bioactivas de los materiales híbridos. Mediante MEB se observó la formación de fosfatos cálcicos en la superficie (apatita), y por DR-X se detectaron los picos característicos de la hidroxiapatita.

BIBLIOGRAFÍA

1. *Bioactive ceramics: from bone grafts to tissue engineering*. **Salinas, Antonio J. y Vallet-Regí, María**. 3, s.l. : RSC Publishing, 2013, RSC Advances, págs. 11116–11131.
2. *Review of bioactive glass: From Hench to hybrids*. **Jones, J. R.** 2013, Acta Biomaterialia.
3. *Bioceramics: From Bone Regeneration to Cancer*. **Vallet-Regí, María y Ruiz-Hernández, Eduardo**. 23, s.l. : WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 2011, Advanced Materials, págs. 5177–5218.
4. *Polymer/bioactive glass nanocomposites for biomedical applications: A review*. **Boccaccini, Aldo R., y otros**. 70, s.l. : Elsevier, 2010, Composites Science and Technology, págs. 1764-1776.
5. *Bioactive materials for biomedical applications using sol–gel technology*. **Gupta, Radha y Kumar, Ashok**. 3, s.l. : IOP Publishing Ltd, 2008, Biomedical Materials, Vol. 3. 034005.
6. *Bioactive Materials*. **Cao, Wanpeng y Hench, Larry L.** 22, s.l. : Elsevier Science Limited and Techna S.r.l., 1996, Ceramics International, págs. 493-507. ISBN: 0272-8842 (95) 00126-3.
7. *Bioactive ceramics: the effect of surface reactivity on bone formation and bone cell function*. **Ducheyne, P y Qiu, Q.** 20, 1999, Biomaterials, págs. 2287–303.
8. *Sol–gel based materials for biomedical applications*. **Owens, Gareth J., y otros**. 77, s.l. : Elsevier Ltd., 2016, Progress in Materials Science, págs. 1-79.
9. *Biochemical aspects of sol-gel science and technology*. **Avnir, D y Braun, S.** New York : Springer-Verlag, 1996.
10. *Photoluminescence of organic-ionorganic hybrid SiO₂ xerogels*. **Han, Y., Lin, J. y Zhang, H.** 54, 2002, Materials Letters, págs. 389-396.
11. **Sanz- Bautista, M. C.** Estudio de fibras de vidrio sílice-alúmina para su utilización en materiales compuestos. *Tesis Doctoral*. Madrid : s.n., 1994.
12. *Surface and Structural Properties of Silica Gel in the Modification with aminopropyltriethoxysilane*. **Vrancken, K. C.** 174, 1995, J. Colloidal and Interface Science, págs. 86-91.

-
-
13. *Interactions of aminosilane with alumina and silica substrates deposited from nonaqueous and aqueous media.* **Chu, C. W.** 5, 1993, *J. Adhesion Sci. Technol*, Vol. 7, págs. 417-433.
 14. *Polyamic acid interactions with aminopropylsilane surface conditions on metal.* **Linde, H. G.** 40, 1990, *Appl. Polym.*, págs. 613-622.
 15. *Síntesis y caracterización de materiales híbridos orgánico-inorgánico de APS/PDMS.* **García-Perulero, I., y otros.** Madrid : Sociedad española de Cerámica y Vidrio, 2004.
 16. **Newell, James.** *Ciencia de Materiales. Aplicaciones en Ingeniería.* Primera edición. México D.F. : Alfaomega Grupo Editor, 2011. págs. 274-278. ISBN: 978-607-707-114-3.
 17. *Bioactive ceramics: Processing, structures and properties.* **Juhasz, J. A. y Best, Serena M.** 47, s.l. : Springer, 2012, *J Mater Sci*, págs. 610-624.
 18. *Bioceramics.* **LL., Hench.** 81, 1998, *J Am Ceram Soc*, págs. 1705–28.
 19. *On the nature of biomaterials.* **Williams, DF.** 30, 2009, *Biomaterials*, págs. 5897–909.
 20. *Bioceramics. From concep to clinic.* **Hench, LL.** 74, 1991, *J Am Ceram Soc*, págs. 1487-1510.
 21. **Sastre, Roberto, de Aza, Salvador y San Román, Julio.** *Biomateriales.* Italia : CYTED Programa Iberoamericano de Ciencia y Tecnología para el Desarrollo, 2004. ISBN: 84-87683-26-6.
 22. *Bioceramics: past, present and for the future.* **Best, SM, y otros.** 28, 2008, *J Eur Ceram Soc*, págs. 1319–27.
 23. *Evolutions, revolutions and trends in biomaterials science-a perspective.* **Jandt, KD.** 9, 2007, *Adv Eng Mater*, págs. 1035–50.
 24. *Biological materials: structure and mechanical properties.* **Meyers, MA, y otros.** 53, 2008, *Prog Mater Sci*, págs. 1–206.
 25. *Bioceramics of calcium orthophosphates.* **Dorozhkin, Sergey V.** 31, Moscow : Elsevier Ltd., 2010, *Biomaterials*, págs. 1465–1485.
 26. **Laurencin, C. T.** *Biodegradable polymers as biomaterials.* s.l. : Biomaterials, 2007.
 27. **Park, Joon and Lakes, R. S.** *Biomaterials. An Introduction.* Third Edition. s.l. : Springer, 2007. e-ISBN: 978-0-387-37880-0.

-
-
28. **Rezaie, Hamid Reza, Bakhtiari, Leila y Öchsner, Andreas.** *Biomaterials and Their Applications*. Springer Cham Heidelberg New York Dordrecht London : Springer International Publishing, 2015. 978-3-319-17846-2.
29. **Smith, Williams F. y Hashemi, Javad.** *Fundamentos de la ciencia e ingeniería de materiales*. Quinta Edición. s.l. : McGraw-Hill Interamericana, 2014.
30. **Ratner, D. Buddy, Hoffman, Allan S. y Shoen, Frederic J.** *Biomaterials Science. An Introduction to Materials in Medicine*. San Diego, California : Academic Press, 1996. ISBN: 0-12-58-24-61-0.
31. **Ratner, BD, Hoffman, AS y Schoen, FJ.** *Biomaterials science an introduction to materials*. 3rd. Amsterdam : Elsevier Ltd, Amsterdam, 2013.
32. **Ben-Nissan, Besim, [ed.]**. *Advances in Calcium Phosphate Biomaterials*. Verlag Berlin Heidelberg : Springer, 2014. 978-3-642-53980-0.
33. **Hench, LL, y otros.** 2, 1971, *J Biomed Mater Res*, pág. 117.
34. **Jiménez-Gallegos, Rodrigo.** *Desarrollo y Bioactividad De Híbridos y Composites De Poliuretano-Siloxano. Tesis Doctoral. Ciudad de México : s.n., 2010.*
35. **Park, Joon.** *Bioceramics. Properties, Characterizations, and Applications*. s.l. : Springer, 2008. e-ISBN: 978-0-387-09545-5.
36. Review. *Nanoscale hydroxyapatite particles for bone tissue engineering.* **Zhou, Hongjian y Lee, Jaebeom.** 7, s.l. : Elsevier Ltd., 2011, *Acta Biomaterialia*, págs. 2769–2781.
37. Review. *Synthesis methods for nanosized hydroxyapatite with diverse structures.* **Sadat-Shojai, Mehdi, y otros.** 9, s.l. : Elsevier Ltd., 2013, *Acta Biomaterialia*, págs. 7591–7621.
38. *La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica.* **García-Garduño, Margarita Victoria y Reyes-Gasga, José .** 2, CDMX : Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal, diciembre de 2006, *Tip Revista Especializada en Ciencias Químico-Biológicas*, Vol. 9, págs. 90-95. 1405-888X.
39. *TiO₂/PCL hybrid materials synthesized via sol-gel technique for biomedical applications.* **Marano, S.** 2014, *Biomaterialia*.
40. *Estado del arte del proceso sol-gel en México.* **Palma, María Teresa Ramírez, y otros.** Toluca : Universidad del Estado de México, julio-octubre de 2010, *CIENCIA ergo-sum*, Vols. 17-2, págs. 183-188. 1405 0269.

-
-
41. **De León Santillán, A.** *Diseño y caracterización de nuevos materiales híbridos con partículas de sílice embebidas en una matriz polimérica de resina epóxica funcionalizada. Tesis de Licenciatura. Instituto tecnológico de Zacatecas : s.n., 2008.*
42. *The Future of Sol- Gel Science Technology.* **Uhlmann, D.R., Teowee, G. y Boulton, J.** 8, 1997, *Journal of Sol- Gel Science and Technology.*
43. *Sol- Gel Materials Chemistry and Applications.* **Wright, John D., Sommerdijk y Nico, A. J. M.** s.l. : CRC Press, 2001.
44. **Gutiérrez-Ventura, Ricardo Iván.** *Efecto del tipo de óxido metálico sobre la bioactividad y degradabilidad en materiales híbridos. Tesis de Licenciatura. Ciudad de México : s.n., 2016.*
45. *Structural characterization of PDMS-TEOS-CaO-TiO₂ hybrid materials obtained by sol gel.* **Almeida, J. C.** 2013, *Acta Biomaterialia.*
46. *Hybrid organic-inorganic materials: a land of multidisciplinary.* **Judeinstein, P y Sanchez, C.** 6, 1996, *J Mater Chem.*
47. *Third-generation biomedical materials.* **Hench, LL y Polack, JM.** 295, 2002, *Science*, pág. 1014.
48. *Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration.* **Arcos, Daniel y Vallet-Regí, María.** 6, s.l. : Elsevier, 2010, *Acta Biomaterialia*, págs. 2874-2888.
49. *An investigation of bioactive glass powders by sol-gel processing.* **Li, R, Clark, AE y Hench, LL.** 2, 1991, *J Appl Biomater*, págs. 231-239.
50. *Cell viability in a wet silica gel.* **Nieto, A, y otros.** 5, 2009, *Acta Biomater*, págs. 3478-3487.
51. *Apatite formation on PDMS-modified CaO-SiO₂-TiO₂ hybrids prepared by sol-gel process.* **Chen, Q, y otros.** 20, 1999, *Biomaterials*, págs. 1127-1132.
52. *Optical properties of functional hybrid organic-inorganic nanocomposites.* **Sánchez, C, y otros.** 15, 2003, *Adv Mater*, págs. 1969-1994.
53. *Bioactivity of sol-gel derived organically modified silicates.* **Tsuru, K, y otros.** 8, 1997, *J Mater Sci Mater Med*, págs. 157-161.
54. *Amino-polysiloxano hybrid materials for bone reconstruction.* **Colilla, M, Salinas, AJ y Vallet-Regí, M.** 18, 2006, *Chem Mater*, págs. 5676-5683.
55. *Structures and properties of ormosils.* **Mackenzie, JD.** 2, 1994, *J Sol- Gel Sci Technol*, pág. 81.

-
56. *Microstructure and macroscopic properties of CaO-SiO₂ PDMS hybrids for use in implants.* **Salina, AJ, y otros.** 81B, 2007, *J Biomed Mater Res B*, págs. 274-282.
57. *PDMS-SiO₂ hybrid materials e A new insight into the role of Ti and Zr as additives.* **Almeida, J. Carlos, y otros.** 72, s.l. : Elsevier Ltd., 2015, *Polymer*, págs. 40-51.
58. *Bioactive organic/inorganic hybrids with improved mechanical performance.* **Li, Ailing, y otros.** 3, s.l. : Royal Society of Chemistry, 2014, *Journal of Materials Chemistry B*.
59. **Rodríguez-Reyes, Marlene.** *Síntesis, caracterización y evaluación bioactiva de híbridos base siloxano con diferentes contenidos de TiO₂ y CaO.* Tesis de Maestría. Ciudad de México : s.n., 2008.
60. **Casillas-Rosano, Georgina.** *Síntesis y caracterización de materiales híbridos a base de poliuretano para su potencial aplicación como sustituto óseo.* Tesis de Maestría. Ciudad de México : s.n., 2011.
61. *Bioactivity and degradability of hybrids nano-composites materials with great application as bone tissue substitutes.* **Sánchez-Téllez, D.A., Téllez-Jurado, L. y Chávez-Alcalá, J.F.** 615, Ciudad de México : Elsevier B.V., 2014, *Journal of Alloys and Compounds*, págs. S670–S675.
62. *The Role of Aminopropyltriethoxysilane on Thermal Stability of TEOS-PDMS Ormosils.* **Peña-Alonso, R., Rubio, F. y Rubio, J.** 36, s.l. : Springer Science, 2005, *Journal of Sol-Gel Science Technology*, págs. 77-85.
63. *Optimization of the CaO and P₂O₅ contents on PDMS-SiO₂-CaO-P₂O₅ hybrids intended for bone regeneration.* **Sánchez-Téllez, D. A., Téllez-Jurado, L. y Rodríguez-Lorenzo, L. M.** 50, s.l. : Springer, 2015, *J Mater Sci*, págs. 5993-6006.
64. *Study of the hydrolysis and condensation of Aminopropyltriethoxysilane by FT-IR spectroscopy.* **Peña-Alonso, R., y otros.** 42, s.l. : Springer, 2007, *J Mater Sci*, págs. 595-603.
65. *Surface properties of bioactive TEOS-PDMS-TiO₂-CaO ormosils.* **Tamayo, Aitana, y otros.** 49, s.l. : Springer, 2014, *J Mater Sci*, págs. 4656-4669.
66. **Wade, Leroy.** *Química orgánica. Volumen 1.* México : Pearson Educación, 2011. 978-607-32-0790-4.
67. **Fernández-Navarro, JM.** *El vidrio.* 2nd. s.l. : Consejo Superior de Investigaciones Científicas, 1991. 84-00-07130-1.

-
68. *Sol–gel silica hybrid biomaterials for application in biodegradation of toxic compounds.* **Chernev, Georgi, y otros.** 58, s.l. : Springer, 2011, *Sol-Gel Sci Technol*, págs. 619–624.
69. **Park, Joon B.** *Biomaterials. Principles and applications.* Segunda edición. Boca Raton : CRC Press, 2000. ISBN: 0-8493-1491-7.
70. *Characterizing the hierarchical structures of bioactive sol-gel silicate glass and hybrid scaffolds for bone regeneration.* **Martin, A., y otros.** 370, s.l. : The Royal Society, 2012, *Philosophical Transactions of the Royal Society*, págs. 1422-1443.
71. *Synthesis and Characterization of New Polyurea Elastomers by Sol/Gel Chemistry.* **Sánchez-Ferrer, Antoni, Rogez, Daniel y Martinoty, Philippe.** 211, s.l. : WILEY, 2010, *Macromolecular Chemistry and Physics*, págs. 1712-1721.
72. *Thermal and optical properties of novel polyurea/silica organic-inorganic hybrid materials.* **Moore, Justin P., y otros.** 63, s.l. : Springer, 2012, *J Sol-Gel Sci Technol*, págs. 168-176.
73. *Hybrid Sol-Gel Derived Polymers: APplications of Multifunctional Materials.* **Schottner, Gerhard.** 13, s.l. : American Chemical Society, 2001, *Chem. Mater.*, págs. 3422-3435.
74. *Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: state of the art and future perspectives.* **Fu, Qiang, y otros.** 31, s.l. : Elsevier, 2011, *Materials Science and Engineering C*, págs. 1245-1256.
75. *Synthesis of Bioactive and Porous Organic-Inorganic Hybrids for Biomedical Applications.* **Tsuru, Kanji, Hayakawa, Satoshi y Osaka, Akiyoshi.** 32, s.l. : Kluwer Academic Publishers, 2004, *Journal of Sol-Gel Science and Technology*, págs. 201-205.