

Biomateriales cerámicos: Síntesis y propiedades de hidroxiapatito y β -fosfato tricálcico

F. GUITIAN RIVERA, R. CONDE-PUMPIDO, C. SANTOS EXPOSITO, A. PAZO VAZQUEZ

Grupo de Cerámica. Departamento de Edafología. Universidad de Santiago

J. COUCEIRO FOLLENTE

Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología. Universidad de Santiago

RESUMEN.—Biomateriales cerámicos: Síntesis y propiedades de hidroxiapatito y β -fosfato tricálcico.

Se revisa la síntesis de hidroxiapatito (HAP) y β -fosfato tricálcico (β -TCP) y los procedimientos para determinar sus propiedades y bioactividad «in vitro», por técnicas de cultivos celulares, e «in vivo» por implantes en conejos y ratas, de pequeñas probetas del material bajo ensayo.

ABSTRACT.—

This article reviews the synthesis of hydroxyapatite and β -tricalcium phosphate, together with the procedures employed to determine their properties and bioactivity «in vitro» (in cell cultures) and «in vivo» (by implanting small tubes of the substance under test in rabbits and rats).

1. INTRODUCCION

La existencia de enfermedades osteoarticulares, tales como los tumores óseos, la artritis o la degeneración articular, sin soluciones médicas a corto plazo, hace que la única esperanza de más de 250 millones de personas que las sufren sea la cirugía ortopédica.

Esta disciplina apoya sus técnicas en el uso de biomateriales (metales, polímeros y cerámicas), de los cuales las cerámicas están adquiriendo cada vez mayor importancia.

Estos materiales cerámicos, utilizados en implantes, pueden clasificarse en distintos grupos, tal como se indica en la tabla I.

De todos ellos, los fosfatos cálcicos son los más utilizados en aplicaciones no estructurales, dada su excelente biocompatibilidad y pobres propiedades mecánicas (1).

En este trabajo se exponen algunos resultados obtenidos por nuestro equipo, en el que se integran químicos, farmacéuticos, médicos y biólogos, en el estudio de los materiales de fosfato cálcico.

Las condiciones que debe cumplir un implante de hidroxiapatito (HAP) pueden resumirse en:

- a) El material biocompatible debe ser puro desde el punto de vista químico y mineralógico, sin la presencia de otras fases de propiedades biológicas imprevisibles.
- b) Las prótesis deben presentar una resistencia mecánica tan alta como sea posible.
- c) El material implantado debe presentar del 10 al 35% de poros, con diámetros del orden de 50 a 250 micras. Estos poros son necesarios para que, por ellos, el hueso neoformado colonice el implante.

2. SINTESIS DE HIDROXIAPATITO Y β -FOSFATO TRICALCICO

Ambos fosfatos se obtienen a partir de disoluciones de una sal cálcica e ion fosfato en medio básico (ph > 10,5) (2, 3).

Hidroxiapatito

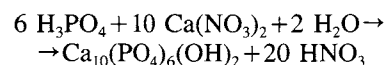
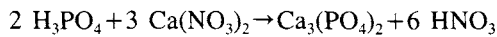


TABLA I

MATERIALES CERAMICOS BIOCOPATIBLES. CLASIFICACION

Tipos de materiales	1. Cerámicas bioinertes	α -Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , ...
	2. Cerámicas bioactivas	a) Resistentes: HAP, wollastonita b) Biodegradables: TCP
Tipos de implantes	1. Estructurales: Fabricados con materiales de gran resistencia mecánica y mayoritariamente inertes (Al ₂ O ₃ , ZrO ₂ , TiO ₂)	
	2. No estructurales: Muy bioactivos, porosos y de poca resistencia mecánica (HAP, TCP, Bioglass)	

Recibido el 22-12-89 y aceptado el 30-6-90.

β -fosfato tricálcico (β -TCP)

Para el HAP se utiliza una estequiometría de Ca/P=1,67 y para el β -TCP de 1,54. En este último caso, además, la reacción se realiza en presencia de ion $\text{SO}_4=$, con el objeto de (4, 5, 6):

- Dopar la estructura.
- Precipitar el Ca en exceso de la síntesis.

Tras la precipitación, los materiales se secan y calcinan por etapas hasta 1.100-1.200°C (fig. 1).

Los productos obtenidos se caracterizan por los procedimientos habituales.

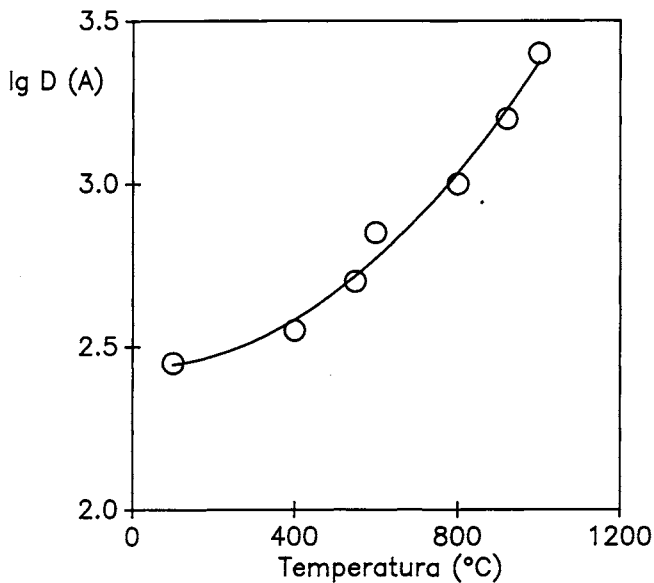


Fig. 1.—Evolución del tamaño de cristal de HAP con la temperatura de calcinación (medido por DRX).

3. ENSAYOS DE BIOCOMPATIBILIDAD Y BIOACTIVIDAD

Las propiedades biológicas de los materiales se determinan por tests específicos (7). No existe, en la actualidad, una normativa que estandarice este tipo de pruebas, por lo que se han puesto a punto en el laboratorio las siguientes:

3.1. Pruebas «in vitro». Utilizan técnicas de cultivos celulares.

3.1.1. Ensayos de viabilidad y toxicidad: Cultivo de condrocitos de ratón BALB-C sobre la muestra bajo ensayo y recuento de las células supervivientes a una semana. El valor obtenido se compara con un blanco de cultivo sobre PMM (polimetilmetacrilato).

3.1.2. Test de funcionalidad: Creación de matriz extracelular. Se mide la formación de proteína extracelular por

células de tejido conjuntivo cultivadas sobre el material, controlando la tasa de incorporación de ^{35}S a la misma, que se suministra en el medio de cultivo.

3.1.3. Ensayos de estabilidad frente a suero fisiológico. Las células sólo viven en medios con intervalo de pH y presión osmótica muy estrechos (pH=7,3-7,6, osmolalidad=290-305 mOsm.). Es necesario, por tanto, controlar la variación de pH y cesión de iones por el material en condiciones fisiológicas.

3.2. Pruebas «in vivo». Con el material obtenido se fabrican cilindros de implante de diámetro variables (3,5 y 6 mm) por colado, extrusión y prensado (8, 9), a los que se mide su densidad aparente y su porosidad. Los cilindros se implantan en el cóndilo del fémur de conejos y ratas, que se sacrifican a las 4 semanas, 3 y 6 meses. En las zonas implantadas se realiza:

3.2.1. Estudios de unión prótesis-hueso neoformado por microscopía óptica y microscopía electrónica SEM.

3.2.2. Estudio histológico de los tejidos (test de la esponjosa (Katthagen, 1988) y tinciones selectivas, que se cuantifican por análisis de imagen automático.

3.2.3. Medidas de reabsorción y biodegradabilidad. Se están poniendo a punto en la actualidad dos técnicas complementarias:

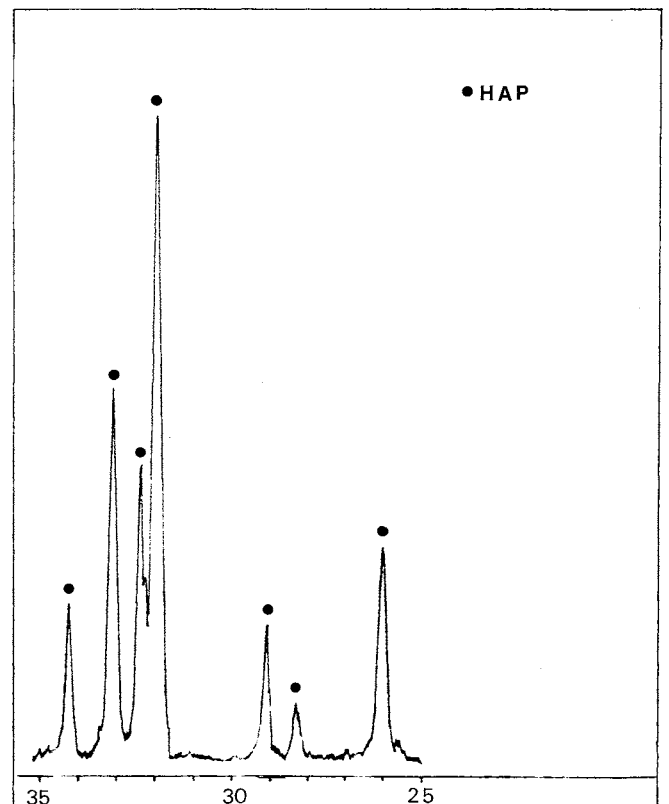


Fig. 2.—Difractograma de HAP sintetizado y calcinado a 1.200°C.

3.2.3.1. Monitorización del ^{45}Ca en orina y suero del animal implantado. El ^{45}Ca se incorpora al implante durante su síntesis.

3.2.3.2. Autorradiografía de las zonas implantadas a tiempos variables.

4. RESULTADOS

En las figuras 2 y 3 y tablas II y III, se expresan las características de los materiales sintetizados y conformados en implantes. Se comprueba que el HAP y β -TCP sintetizados y calcinados son puros desde el punto de vista químico y mineralógico.

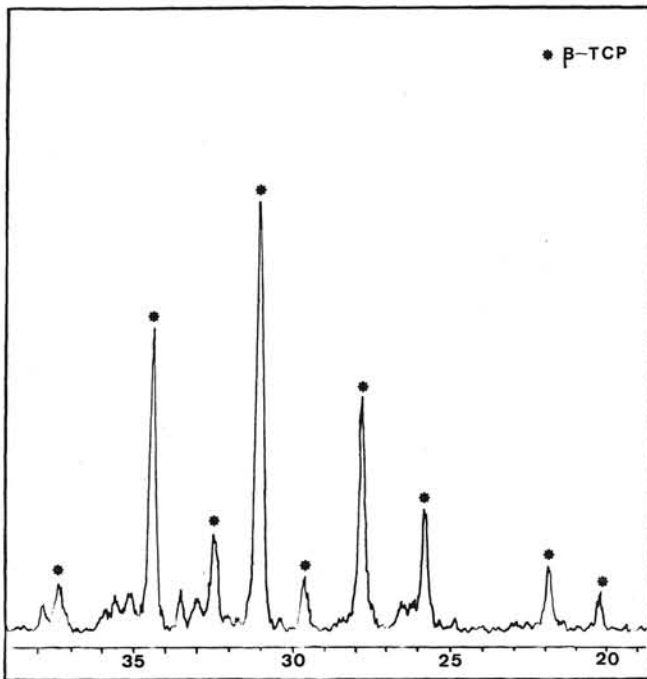


Fig. 3.—Difractograma de β -sintetizado y calcinado a 1.000°C .

TABLA II
ANÁLISIS QUÍMICO

Material	Ca (%)	P (%)	Ca/P	SO ₄ =(%)
HAP	39,16	18,50	1,67	—
β -TCP	37,40	19,00	1,54	2,91

TABLA III
CARACTERÍSTICAS FÍSICAS DE LOS IMPLANTES

Material	Porosidad (%)	Densidad (g/cc)
HAP	33	2,09
β -TCP	1-5	2,69

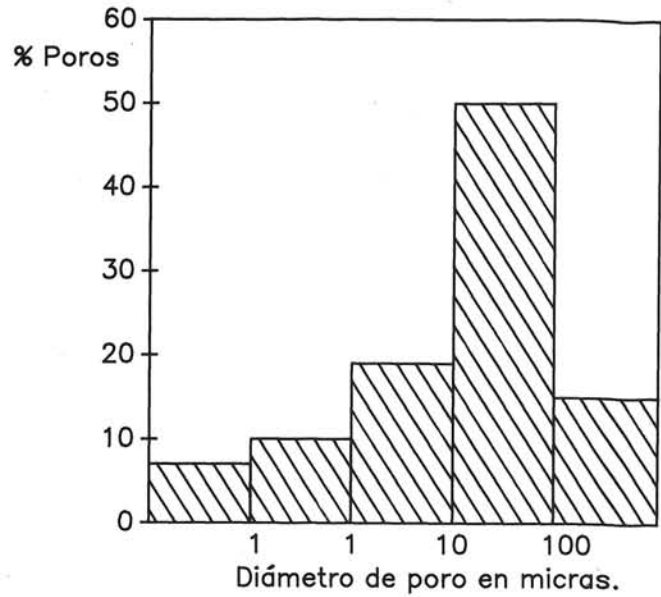


Fig. 4.—Distribución del tamaño de poro de una pieza de HAP cocida a 1.300°C .

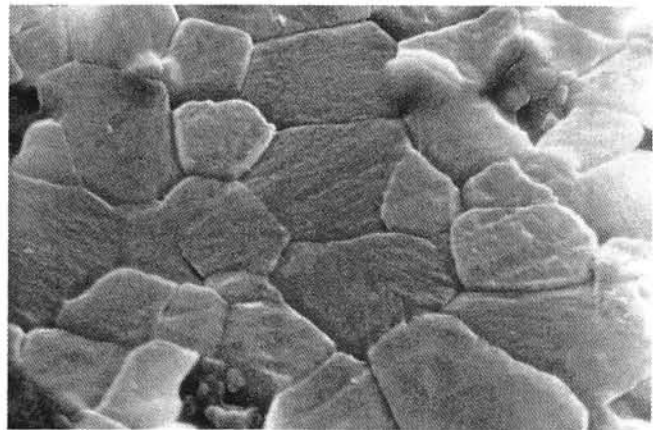


Fig. 5.—Fotografía SEM de la microestructura de una probeta pulida de un implante HAP cocido a 1.300°C (Etch. HCl).

Se hace notar que la distribución de tamaños de poros para una pieza de implante (fig. 4) es la adecuada para permitir la invasión de osteocitos y hueso neoformado.

En la fotografía SEM de la figura 5, se presenta la microestructura típica de una pieza de HAP para implante.

Los resultados de los tests de bioactividad se expresan en la tabla IV y en las figuras 6 y 7.

TABLA IV
TEST DE BIOACTIVIDAD

Material	Viabilidad celular	Formación matriz
HAP	100	557
β -TCP	100	270

Nota: Valores en porcentajes sobre las medidas para un material inerte (PMM).

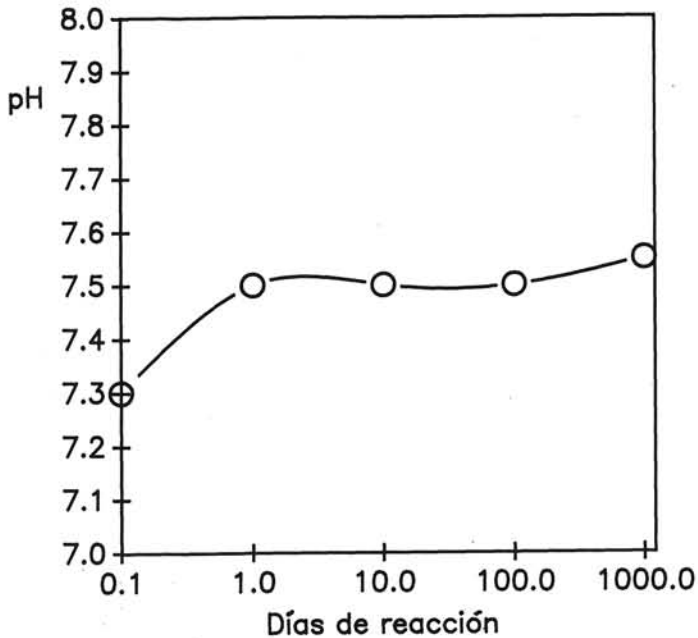


Fig. 6.—Evolución del pH de suero fisiológico con el tiempo, por efecto de una pieza de implante sumergida en el mismo.

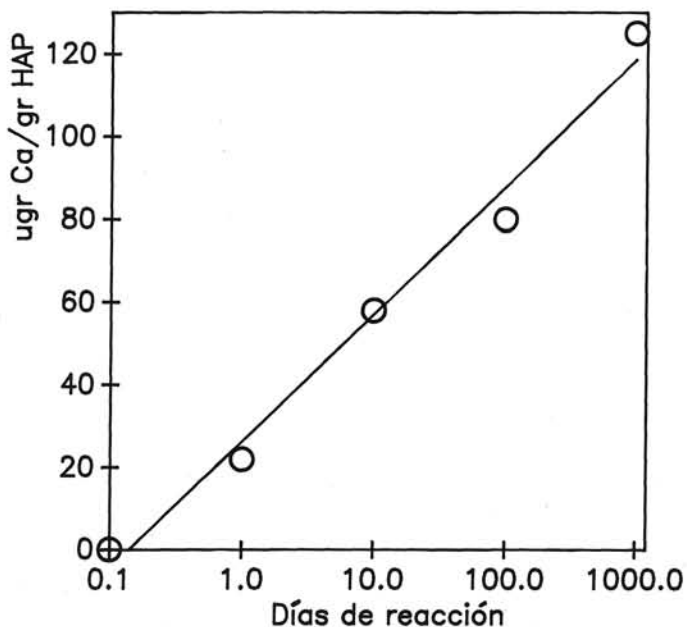


Fig. 7.—Cesión de iones Ca^{2+} de una pieza HAP al suero fisiológico a lo largo del tiempo de ensayo.

Las micrografías de secciones delgadas y descalcificadas de la zona implantada (figuras 8 y 9), permiten la comparación entre los tejidos adyacentes al implante de material bioactivo y los que se desarrollan alrededor de un testigo no activo (PMM).

5. DISCUSION Y CONCLUSIONES

De los resultados obtenidos se puede concluir que:

5.1. Se han obtenido materiales de fosfato cálcico (HAP y β -TCP) puros, por síntesis a temperatura ambiente, bioactivos.

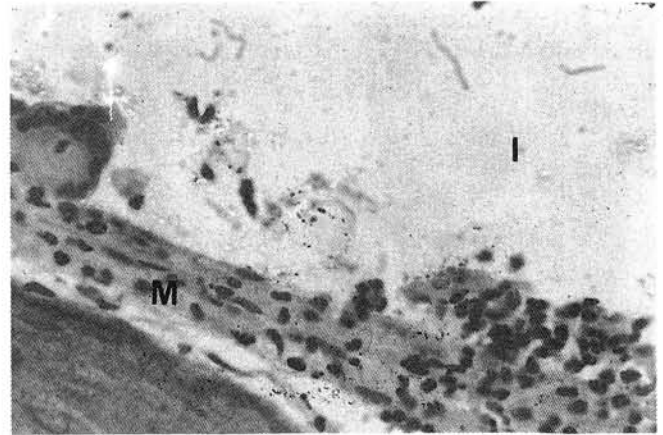


Fig. 8.—Micrografía de un corte histológico de tejido adyacente al implante bioactivo (material descalcificado). I: zona de implante. H: hueso neoformado.

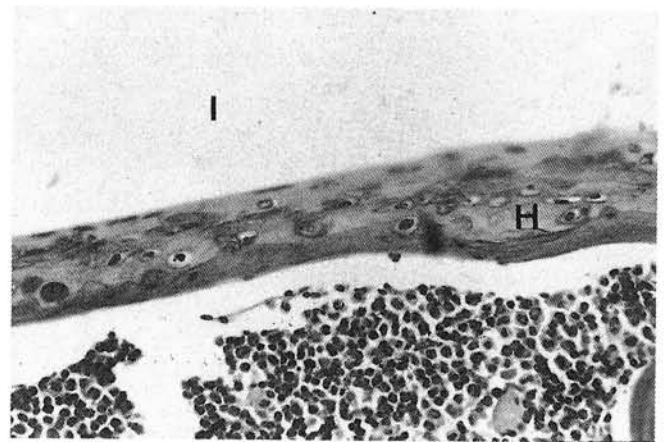


Fig. 9.—Micrografía de un corte histológico de tejido adyacente a un implante no activo (material descalcificado). I: zona de implante. M: membrana de interfase.

5.2. La porosidad en las piezas de implante es la adecuada, pero hace muy débiles las prótesis desde el punto de vista mecánico. Si se disminuye la porosidad, aumenta la resistencia del material pero se pierde actividad biológica.

5.3. El HAP es bioactivo y relativamente inerte, mientras que el β -TCP, también bioactivo, se degrada rápidamente en medio fisiológico (5).

Por lo tanto, en estos momentos estamos fabricando piezas de implante compuestas de HAP y β -TCP, con porosidad del orden del 1-5% en el momento del implante, y con propiedades mecánicas adecuadas.

El β -TCP, con tamaño de grano de 50-200 micras se reabsorbe por la acción de las células óseas, con lo cual se cumplen dos funciones:

- Aporte «in situ» de Ca y P, lentamente y de forma continua.
- Aparición de porosidad progresiva, de tamaño de poro adecuado para el crecimiento de hueso neoformado, a medida que el β -TCP es degradado por el medio.

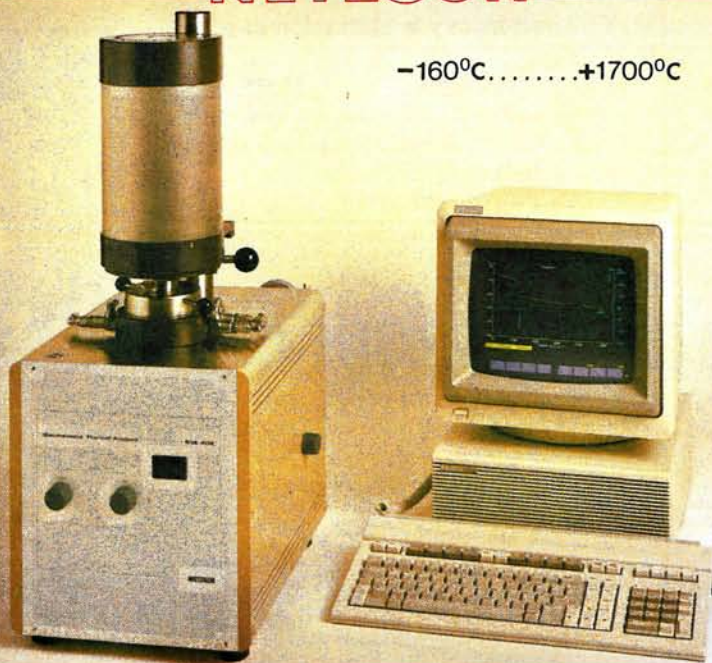
6. BIBLIOGRAFIA

1. HENCH, L. L. y WILSON, J.: Surface Active Biomaterials, *Science*, 1984, 226, 630-636.
2. JARCHO, M.: Hydroxylapatite synthesis and characterization in dense polycrystalline form. *Jour. Mat. sci.*, 1976, 11, 2027-2035.
3. BASKEY, A. L.: Conversion of amorphous calcium phosphate to microcrystalline HA. A pH-dependent, solution-mediated, solid-solid conversion. *Jour. Phys. Chem.*, 1973, 77, 19, 2313-2317.
4. MARRAHA, M. y col.: Formation of a new solid beta tricalcium orthophosphate structure from reaction between hydroxyapatite and ammonium sulfate. *Ceram. Inter.*, 1983, 9, 93-96.
5. AKAO, M. y col.: Dense polycrystalline β -tricalcico phosphate for prosthetic applications. *Jour. Mat. Sci.*, 1982, 17, 343-346.
6. JARCHO, M. y col.: Synthesis and fabrication of β -tricalcium phosphate ceramic for potential prosthetic applications. *Jour. Mat. Sci.*, 1979, 14, 142-150.
7. WILLIAMS, D. F.: *Techniques in Biocompatibility testing*. CRC Press, Florida, USA, 1986.
8. HEUGBEAERT, J.: Bioceramiques constituées de fosfates de calcium. *Silic. Indust.*, 1988, 3-4, 37-41.
9. KONDO, K.: Preparation of high strength apatite ceramics. *J. Am. Ceram. Soc.*, 1984, 67, 222-223.

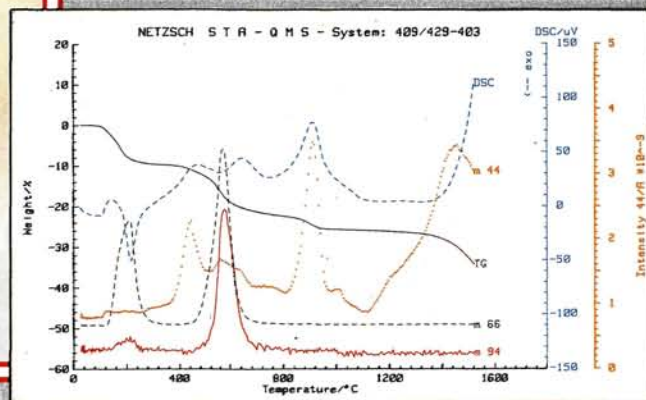
LA SOLUCION AL ANALISIS TERMICO

NETZSCH

-160°C.....+1700°C



- ATD Análisis Térmico Diferencial.
- ATG Análisis Térmico Gravimétrico.
- DSC Calorimetría Diferencial de Barrido.
- Análisis Simultáneo TG-ATD/DSC.
- ATD en unión MS (espectrometría de masas).
- Dilatómetros.



REGO
REGO & CIA. S. A.

mualdo, 26. 28037 MADRID. Tel. (91) 204 53 40

DELEGACIONES:

BARCELONA
Lluïl, 63-69
08005 BARCELONA
Tel. (93) 300 46 13

BILBAO
Alameda Mazarredo, 39
48009 BILBAO
Tel. (94) 423 08 86

LAS PALMAS
Avda. Escaleritas, 37
35001 LAS PALMAS
Tel. (928) 25 30 42

SANTA CRUZ DE TENERIFE
San Martín, 78, Portal B
38001 S. C. Tenerife
Tels. (922) 27 54 00 / 04 / 08

SANTIAGO
General Pardiñas, 20
15701 SANTIAGO
Tel. (981) 59 36 50

SEVILLA
Avda. República Argentina, 38
41011 SEVILLA
Tel. (95) 445 81 87

VALENCIA
Pza. Alc. Domingo Torres, 1
46020 VALENCIA
Tel. (96) 362 54 25

VALLADOLID
Paseo de Zorrilla, 137 - 1º
47004 VALLADOLID
Tel. (983) 47 85 67

ZARAGOZA
Lorente, 27 / Oficina H
50005 ZARAGOZA
Tel. (976) 56 38 26

PUBLICACIONES EDITADAS POR LA SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CERAMICA Y VIDRIO

Materiales Refractarios y Siderurgia

(Jornadas de Arganda del Rey, 4-5 mayo 1984)

CONTENIDO:

I. Experiencias y perspectivas de la utilización de materiales refractarios en la industria siderúrgica.

D. Ernesto Badía Atucha, Jefe de obras y refractarios de Altos Hornos de Vizcaya, y D. Ignacio Larburu Ereño: *Refractarios para hornos altos en AHV.*

D. Gabino de Lorenzo y D. Francisco Egea Molina: *Revestimientos refractarios en Horno Alto de ENSIDESA.*

D. Jesús María Valerio, de S.A. Echevarría: *Cucharas de tratamiento secundario de acero.*

D. Jesús Valera, ENSIDESA-Veriña: *Evolución de la duración de revestimientos en las acerías de ENSIDESA.*

D. J.A. Pérez Romualdo, Jefe de Colada Continua de Altos Hornos del Mediterráneo: *Refractarios en cucharas de acero y colada continua de slabs.*



II. Investigaciones en el campo de materiales refractarios en el Instituto de Cerámica y Vidrio.

Prof. Dr. Salvador de Aza, Director del ICV: *El Instituto de Cerámica y Vidrio. Estructura y objetivos.*

D. Emilio Criado Herrero: *El sector español de refractarios y la industria siderúrgica. Evolución y perspectivas.*

Dr. Francisco José Valle Fuentes: *Tendencias en el análisis de materiales refractarios.*

Dr. Serafín Moya Corral: *Materiales cerámicos tenaces basados en mullita-circón.*

Dra. Pilar Pena Castro: *Materiales refractarios basados en circón.*

D. Angel Caballeró Cuesta: *Evolución de las propiedades refractarias y termomecánicas de las bauxitas.*

Dr. Rafael Martínez Cáceres: *Cementos refractarios.*

160 PAGINAS

PRECIO: Socios, 4.500 ptas.
No socios, 6.000 ptas.

Vocabulario para la Industria de los Materiales Refractarios

ISO/R 836-1968



CONTENIDO:

I. Terminología general.

II. Materias primas y minerales.

III. Fabricación.

IV. Tipos de refractarios.

V. Los hornos y la utilización de productos refractarios:

- Metalurgia.
- Industria del coque y gas.
- Generadores de vapor. Calderas.
- Industria vidriera.
- Cales y cementos.
- Cerámica.

VI. Características y métodos de ensayo.

- Contiene 4 índices alfabéticos en castellano, francés, inglés y ruso; con un código numérico que permite la localización de cada uno de los términos en los otros tres idiomas.
- Incorpora más de 1.100 términos relativos a la industria de refractarios e industrias consumidoras.

190 PAGINAS, 50 FIGURAS.

PRECIO: Socios, 4.500 ptas.
No socios, 6.000 ptas.

La reserva de ejemplares y los pedidos deben dirigirse a: SOCIEDAD ESPAÑOLA DE CERAMICA Y VIDRIO
Ctra. Valencia, Km. 24,300
ARGANDA DEL REY (Madrid)