

ESTUDIO ELECTROQUÍMICO DE LA ADSORCIÓN SUPERFICIAL DE FOSFATOS SOBRE MEZCLAS DE ÁCIDO POLILÁCTICO CON VIDRIO BIOACTIVO Y ÁCIDO POLILÁCTICO CON HIDROXIAPATITA

L. F. ARDILA¹; H. A. ESTUPIÑÁN¹; D. Y. PEÑA¹; C. VÁSQUEZ¹; D. LAVERDE¹;
J. C. JAIMES²

¹Grupo de Investigaciones en Corrosión. Escuela de Ingeniería Metalúrgica y Ciencia de Materiales. UIS.

²Jefe departamento de Investigación y Desarrollo. Quirúrgicos Especializados S.A.
luisafardila@gmail.com

Fecha Recepción: 21 de Octubre de 2009

Fecha Aceptación: 14 de Enero de 2010

RESUMEN

Se evaluó la interacción entre hidroxiapatita, vidrio bioactivo y ácido poliláctico, los cuales fueron sintetizados por métodos de precipitación acuosa, sol – gel y policondensación, respectivamente; y caracterizados mediante FTIR, DRX, DSC. Se obtuvieron probetas con diferentes porcentajes de polímero - cerámico para estudiar su capacidad de adsorber fosfatos, y de esta manera reconocer cuál de estas mezclas presenta una mejor respuesta a la oseointegración en presencia de fluido corporal simulado. Las probetas fueron sumergidas en el medio con diferentes relaciones de Ca/P y su capacidad de adsorción fue evaluada mediante EIS. Los parámetros electroquímicos obtenidos permitieron estimar los elementos resistivos y capacitivos de un circuito equivalente que relacionan los parámetros termodinámicos asociados al fenómeno de adsorción experimentado. Finalmente se determinó la cantidad de iones adsorbidos mediante AAS.

Palabras clave: *Biomateriales, recubrimientos, oseointegración*

ABSTRACT

The interaction between hydroxyapatite, bioactive glass and polylactic acid was evaluated, which were synthesized by aqueous precipitation methods, sol - gel and polycondensation respectively, and they were characterized by FTIR, XRD, DSC. Samples with different percentages of polymer and ceramic were obtained to study their ability to adsorb phosphate, and later to identify which of these samples of materials present a better response to osseointegration in the presence of simulated body fluid. Samples were immersed in that fluid with different relations of Ca/P and their adsorption capacity was evaluated by EIS. The electrochemical parameters obtained allowed to estimate the resistive and capacitive elements of an equivalent circuit linking the thermodynamic parameters associated with adsorption phenomena experienced. Finally, the amount of adsorbed ions was determined by AAS.

Keywords: *Biomaterials, coatings, osseointegration.*

INTRODUCCIÓN

Los biomateriales que pueden ser definidos como cualquier sustancia o combinación de sustancias, de origen natural o sintético; pueden ser usados por algún periodo, como todo o como parte de un sistema que trata, aumenta, o reemplaza

algún tejido, órgano o función del cuerpo, se han convertido en la mejor alternativa en diferentes investigaciones y avances médicos relacionados con la regeneración ósea.[1] Algunos de los más empleados son metales, aleaciones, cerámicos, vidrios bioactivos, polímeros naturales y sintéticos y la combinación de éstos.[2]

Dentro de esta variedad de materiales se decidió emplear en este estudio, un polímero, un cerámico y un vidrio bioactivo, el primero, es un biopolímero termoplástico semicristalino cuya molécula precursora es el ácido láctico que tiene la capacidad de formación controlada de tejidos biológicos durante su biodegradación, así como un módulo de Young elevado, lo que lo hace adecuado para aplicaciones que tienen que soportar carga, como son las suturas y fijaciones ortopédicas[3]; los dos siguientes tienen propiedades similares y ocupan un lugar muy importante como materiales sustitutos de tejido óseo, tienen aplicaciones en tejido duro, regeneración y restauración de huesos y dientes, según el tipo de respuesta que inducen en el tejido circundante pueden ser clasificadas en diferentes grupos.[5,4] Las cerámicas bioactivas son buenas para fabricar biomateriales debido a su excelente biocompatibilidad[5,7], bioactividad[7,9], elevada porosidad en función del método de síntesis utilizado[9,10], y su capacidad de reabsorción parcial degradándose en productos también biocompatibles, siendo tanto osteoconductoras (propiedad pasiva de un material o tejido de recibir y guiar el crecimiento óseo) como osteoinductivas (capacidad de un material para promover la diferenciación celular hacia la síntesis de la matriz ósea mineralizada)[11,12].

El interés en estas dos últimas propiedades, ha permitido encontrar que algunos polímeros, cerámicos y otros orgánicos podrían ser responsables del proceso de nucleación y crecimiento de cristales y depósitos minerales, denominado grado de biomineralización, el cual, es el factor más importante para determinar las capacidades mecánicas de un hueso. Estos minerales están ligados a través de las proteínas no colágenas y estas conforman entre 3% y 5% de la composición del hueso, las cuales proveen emplazamientos activos para la biomineralización y unión celular[12,13].

El grado de biomineralización se encuentra asociado a un proceso de adsorción, en el cual se extrae materia de una fase y se concentra sobre la superficie de otra fase (generalmente sólida). La sustancia que se concentra en la superficie o se adsorbe, “adsorbato” y la fase sobre la cual se concentra, “adsorbente”, razón por la cual esta investigación tuvo por objeto evaluar los fenómenos superficiales físicos y químicos presentados en el proceso de

adsorción de fosfatos de diferentes muestras de PLA/Vidrio bioactivo y PLA/HAP con base a los cuales se identificó cuál de ellas tiene una mejor respuesta a la oseeintegración en presencia de fluidos simulados del cuerpo humano.

Para este estudio se obtuvieron tres biomateriales, ácido poliláctico (PLA), vidrio bioactivo e hidroxiapatita (HAP); el primero se obtuvo mediante policondensación con condiciones de presión, temperatura y porcentaje de catalizador adecuadas para lograr un material con características favorables para el proceso requerido; el vidrio bioactivo fue sintetizado por el método sol-gel y la hidroxiapatita se elaboró mediante precipitación acuosa teniendo en cuenta las condiciones de pH, el orden en que se agregó los reactivos y el tiempo de reposo para la formación del producto puro y cristalino. Las mezclas de estos biomateriales se realizaron con la ayuda de un disolvente y a la temperatura adecuada para obtener condiciones de homogeneidad. Su caracterización se realizó mediante Difracción de Rayos X (DRX), Espectroscopia de Infrarrojo (FT-IR) y Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC).

METODOLOGÍA

SÍNTESIS DE BIOMATERIALES

Síntesis de la Hidroxiapatita. Se realizó mediante precipitación acuosa, empleando como soluciones iniciales nitrato de calcio tetrahidratado ($\text{Ca}(\text{NO}_3)_2 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$) y fosfato amónico ($\text{H}_2(\text{PO}_4)_2 \cdot \text{NH}_4$) en concentraciones 1M y 0.48M respectivamente. Las soluciones se basificaron una vez preparadas antes de mezclarse, hasta obtener un pH entre 9.8 y 10, y fueron adicionados en relación molar de 1,67. Se dejaron en envejecimiento por 24 horas a 25°C y luego se secaron a 60°C por 24 horas. Finalmente se calcinó durante una hora a 1050°C [13,14]. [14,15] Se evaluó la estructura química y cristalina de los fosfatos de calcio, logrando identificar los patrones de difracción de las diferentes fases que se formaron durante la síntesis, determinando la pureza de la fase HAP.

Síntesis del Vidrio bioactivo. Se llevó a cabo por el método Sol-Gel. Se utilizaron Silicato de Calcio y agua como precursores. La solución de éstos se selló evitando la entrada de aire durante 3 días a 25°C, luego se secó por 6 días

a 70°C y 150°C. Posteriormente se realizó un proceso de molienda y secado a 70°C.[9,16] La identificación del producto se realizó mediante FT-IR.

Síntesis del Ácido Poliláctico. Se sintetizó por policondensación del ácido láctico, utilizando como catalizador Zn, las etapas del proceso fueron: deshidratación, esterificación, oligomeración y por último, policondensación.[15,17]

OBTENCIÓN DE PROBETAS PLA/HAP Y PLA/VIDRIO BIOACTIVO.

Se adicionó HAP y vidrio bioactivo a muestras de PLA en los siguientes porcentajes PLA/HAP: 95/5, 90/10 y PLA/Vidrio bioactivo: 90/10, 70/30, posteriormente dichas mezclas se calentaron a 150°C aproximadamente y se vertieron en un molde de aprox. 1cm de diámetro, para obtener las probetas de trabajo. Dichos porcentajes fueron seleccionados a partir de ensayos preliminares.

ADSORCIÓN DE IONES DE CALCIO

Con el fin de evaluar la adsorción de iones Ca^{+2} en SBF, se sumergieron las probetas obtenidas en fluido corporal simulado, SBF, cuya composición inicial se encuentra resumida en la Tabla 1, y se modificó la concentración de Calcio, para tres diferentes valores: 2.5mmol/L, 3.08mmol/L y 4.63mmol/L, por un periodo de 8 horas cambiando las temperaturas entre 24 y 45°C.[16]

Tabla No. 1. Reactivos para la preparación de 1 litro de PBS (pH = 7,25)

Orden	Reactivo	Cantidad
1	NaCl	7.996 g
2	NaHCO ₃	0.350 g
3	KCl	0.224 g
4	K ₂ HPO ₄ ·3H ₂ O	0.228 g
5	MgCl ₂ ·6H ₂ O	0.305 g
6	1 kmol/m ³ HCl	40 cm ³
7	CaCl ₂	0.278 g
8	Na ₂ SO ₄	0.071 g
9	(CH ₂ OH) ₃ CNH ₂	6.057 g
10	1 kmol/m ³ HCl	Cantidad necesaria para ajustar pH

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

CARACTERIZACIÓN DE BIOMATERIALES

Identificación de la Hidroxiapatita. Se realizó el análisis cualitativo de **Difracción de Rayos X (DRX)** comparando el perfil observado con las difracciones reportados en la base de datos PDF-2 del *Internacional Center for Diffraction Data*.

La Figura No.1 muestra el patrón de DRX obtenido para la HAP sintetizada mediante precipitación acuosa, confirmando que se obtuvo HAP sintética y whitlockita siendo esta última un precursor en la formación de HAP.

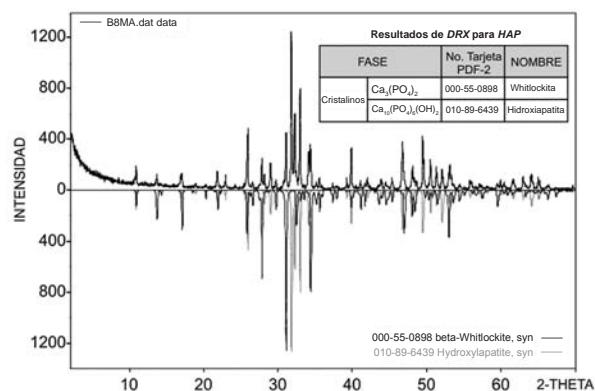


Figura 1. Espectro DRX de la hidroxiapatita sintetizada.

Identificación del Vidrio bioactivo. Se realizó mediante Espectroscopia de Infrarrojo encontrando que el espectro (Ver Figura 2) presenta los picos de absorción característicos de los grupos funcionales de este compuesto reportados en la literatura[17,18]. El pico en el rango de 1000 – 1100 cm⁻¹ corresponde a la tensión vibracional del enlace asimétrico Si-O-Si, en el rango de 750 – 850 cm⁻¹ a la tensión vibracional del enlace Si-O, y entre 450 – 550 cm⁻¹ al modo vibracional de flexión del enlace simétrico Si – O - Si. El pico de absorción alrededor de 950 cm⁻¹ puede atribuirse a los enlaces Si-O-Ca. La banda del ion carbonato entre 1500 – 1750 cm⁻¹ está relacionada con la presencia de Calcio. Los picos a 3500 y 1750 cm⁻¹ pueden asignarse a la tensión de los enlaces -OH del agua. Los picos dobles entre 2250 y 2500 cm⁻¹ a la absorción del CO₂.

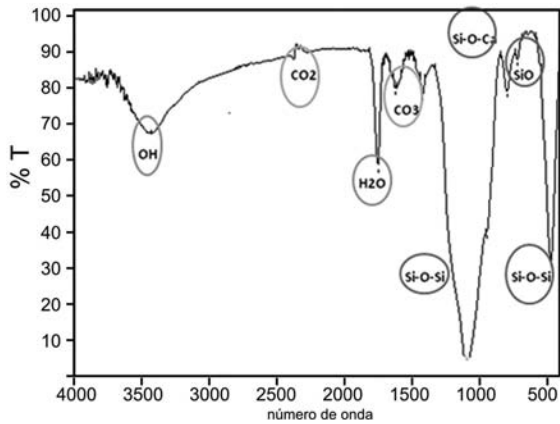


Figura 2. Espectro Infrarrojo del Vidrio Bioactivo

Caracterización del Ácido Poliláctico. Mediante Calorimetría Diferencial de Barrido (DSC) (Ver Figura 3) se identificaron las transiciones térmicas del polímero.

El termograma muestra la temperatura de transición vítrea en aproximadamente 35 - 50°C la cual es menor que la reportada para el ácido poli (L-láctico)[18], posiblemente se explique esto, por la diferencia en el peso molecular. También se observó la temperatura de degradación en aproximadamente 317°C.

El espectro de infrarrojo muestra a su vez las bandas de absorción características de este compuesto. En el rango de 3400-3700 cm^{-1} se puede encontrar la vibración del enlace O-H proveniente del ácido, en 3000 cm^{-1} la vibración correspondiente al enlace C-H, en 1700 cm^{-1} la vibración del enlace carbonilo (C=O) del ácido. Aproximadamente en 1450 cm^{-1} la vibración de los enlaces CH_3 , C-H, en 1300 cm^{-1} la vibración del enlace C-C y finalmente entre 1100 - 1250 la vibración de enlace C-O.

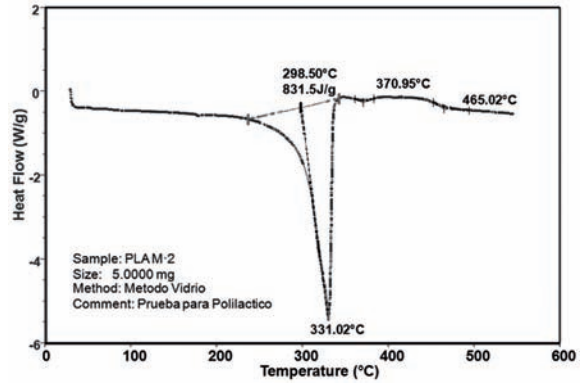


Figura 3. Espectro de DSC del PLA sintetizado

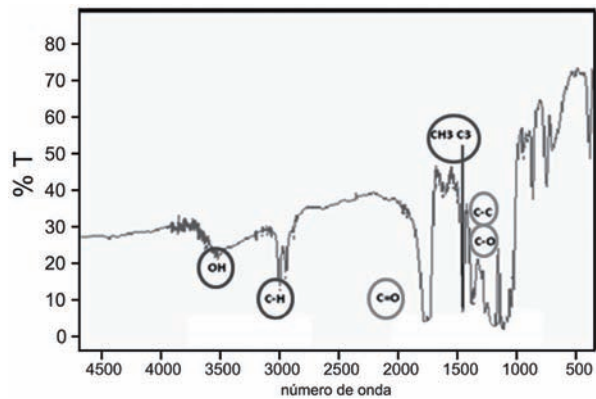
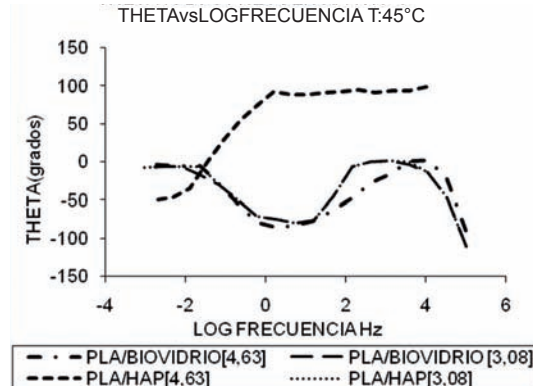
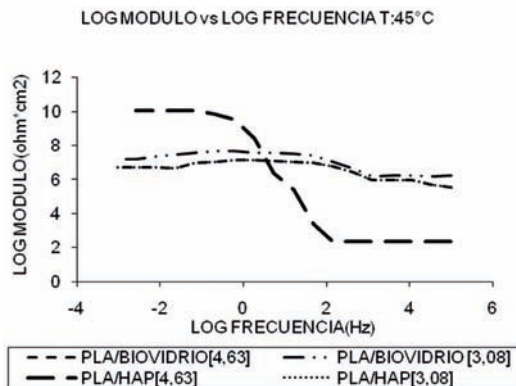


Figura 4. Espectro Infrarrojo del PLA

ADSORCIÓN DE IONES DE CALCIO.

Análisis Electroquímico - EIS. A través de datos electroquímicos se identificó y caracterizó el proceso de adsorción. Las figuras 5 (a) y (b) constituyen la respuesta del comportamiento electroquímico en diagramas de Bode de las mezclas, las cuales fueron sumergidas en SBF a diferentes concentraciones de calcio y temperatura del ensayo.



(a)

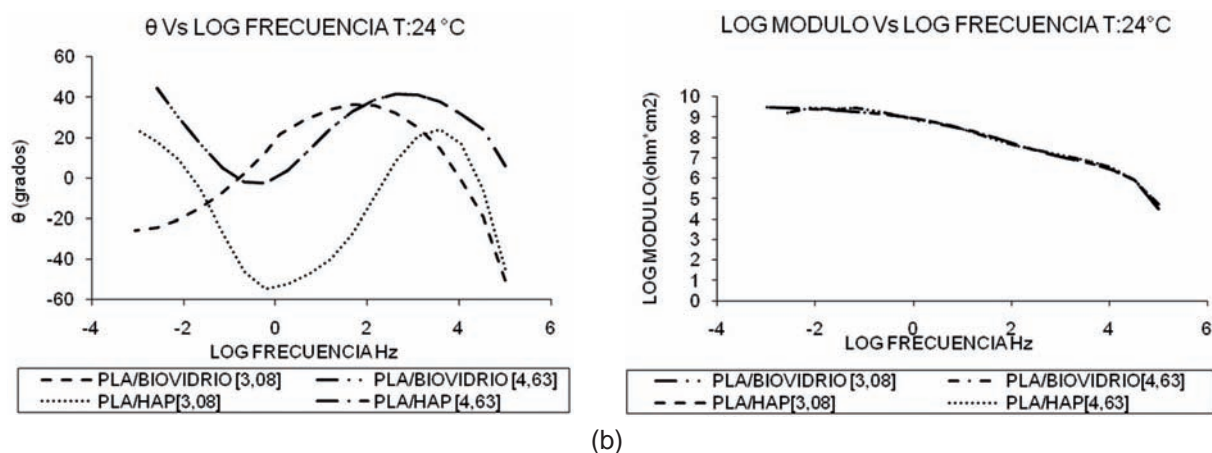


Figura 5. Diagramas de bode, a) $T = 45^{\circ}\text{C}$ y b) $T = 24^{\circ}\text{C}$ con diferentes concentraciones de iones de Ca^{+2} , para las mezclas trabajadas.

A temperatura y concentración constantes, el comportamiento electroquímico de las probetas de diferentes materiales es similar en todo el rango de frecuencias.

En la región de bajas frecuencias [10^{-4} - 10^{-2}] Hz, donde ocurren los procesos de adsorción, en la cual, la mezcla PLA/HAP a una concentración de 4.63 mmol/L de iones de Ca^{+2} y a una temperatura de 45°C manifestó un comportamiento resistivo generado por la posible formación de una monocapa sobre la superficie de la probeta, de igual forma la mezcla PLA/vidrio bioactivo a una concentración de 3.08mmol/L de iones de Ca^{+2} y a una temperatura de 24°C . A medias [10^{-2} - 10^2] Hz y altas frecuencias [10^2 - 10^5] Hz, las constantes de tiempo permitieron corroborar procesos de transferencia de carga, y los ángulos de fase a estas frecuencias muestran un comportamiento capacitivo.

Un modelo de circuito equivalente en paralelo se muestra en la Figura 6, sus elementos resistivos y capacitivos constituyen el comportamiento electroquímico de las mezclas. Los elementos de fase constante se observan por medio de

capacitancias ideales y n , el cual permite ver la desviación de la idealidad del capacitor. La tabla 2 contiene los valores de los diferentes elementos del circuito obtenidos para cada una de las mezclas PLA/Cerámico en cada una de las soluciones con diferente concentración de iones: R_{sln} , la resistencia de la solución o electrolito, R_{ads} es la resistencia de los procesos faradaicos de adsorción en la interfase polímero-solución, C_{dl} es la capacitancia de la doble capa representada como un elemento de fase constante a altas frecuencias, R_{ct} es la resistencia total a la transferencia de carga de adsorción y C_{ads} la capacitancia característica de los procesos de carga y de adsorción, que se evidencia a bajas frecuencias.

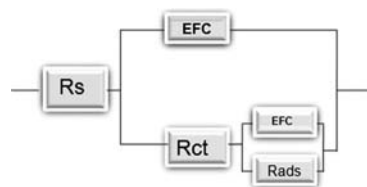


Figura 6. Circuito equivalente para el proceso de adsorción

Tabla 2. Valores del circuito equivalente del fenómeno de adsorción

T °C	[Ca ²⁺]	Mezcla	Rsln (ohm)	Rads (ohm)	Cads (F)	n	EFC	Rtc (ohm)	Cdl (F)	n	EFC
24	3,08	PLA/Bio vidrio	2,12E+4	2,24E+9	3,03E-3	0,66	1,99E-3	9,55E+7	3,48E-11	0,34	1,18E-11
	4,63		5,76E+1	2,88E+9	6,94E-9	0,72	4,99E-9	2,09E+7	1,78E-11	0,85	1,51E-11
	2,5		1,18E+4	3,09E+7	1,91E-6	0,54	1,06E-6	6,76E+7	7,19E-12	0,62	4,45E-12
45	3,08	PLA/HAP	1,04E+6	2,79 E+7	2,43E-7	0,92	2,29E-7	4,07E+7	2,67E-11	0,69	1,84E-11
	4,63		1,24E+3	9,33 E+6	2,44E-7	0,89	2,17E-7	9,33E+5	7,10E-9	0,84	5,96E-9
	2,5		6,79E+4	4,90 E+7	4,09E-7	0,69	2,82E-7	1,66E+6	9,37E-11	0,85	7,96E-11
24	3,08	PLA/Bio vidrio	4,25E+4	2,75E+8	4,91E-8	0,63	3,09E-8	1,66E+7	7,61E-12	0,89	6,77E-12
	4,63		1,29E+4	2,03E+9	9,58E-9	0,89	8,76E-9	1,58E+8	7,10E-12	0,52	3,69E-12
	2,5		2,46E+4	2,37 E+7	1,56E-10	0,68	1,60E-10	8,39E+5	5,65E-12	0,84	4,74E-12
45	3,08	PLA/HAP	1,04E+6	1,82 E+7	1,23E-7	0,37	4,55E-8	4,27E+6	8,74E-11	0,69	4,73E-12
	4,63		2,31E+2	1,06E+10	1,12E-9	0,67	7,50E-10	2,29E+2	3,40E-6	0,74	2,51E-6
	2,5		2,06E+5	5,75 E+7	3,10E-8	0,76	2,35E-8	1,62E+7	6,94E-12	0,89	6,17E-12

Utilizando los valores de los elementos resistivos del análisis electroquímico, se obtuvieron los datos termodinámicos que describen el proceso de adsorción. Para estudiar la influencia en la

variación de la temperatura y la relación Ca/P, de las mezclas se prepararon soluciones SBF con diferentes relaciones de Ca/P (Ver Tabla 3).

Tabla 3. Concentraciones iónicas con las diferentes soluciones SBF preparadas

Solución	Concentración (mmol/L)							
	Na ⁺	K ⁺	Mg ²⁺	Ca ²⁺	Cl ⁻	HCO ₃ ⁻	HPO ₄ ³⁻	SO ₄ ²⁻
SBF	142.0	5.0	1.5	2.50	147.8	4.2	1.0	0.5
Ca/P(4)	142.0	5.0	1.5	3.08	147.8	4.2	1.0	0.5
Ca/P(6)	142.0	5.0	1.5	4.63	147.8	4.2	1.0	0.5

Los valores de Rct y C de las mezclas se ajustaron a la isoterma de Langmuir, la que es válida para la adsorción de mono capa.

$$\frac{C}{\Gamma} = \frac{1}{B_{ads} \Gamma_{max}} + \frac{C}{\Gamma_{max}} \quad (1)$$

Conociendo la proporcionalidad que existe entre la concentración superficial de iones en exceso, Γ y $1/Rct$, se grafica la concentración de iones de

Ca²⁺ (C) vs Rct *C, donde los valores de Γ pueden ser calculados a través de la pendiente, y el valor del coeficiente de adsorción, B_{ads} es mostrado en el intercepto con el eje Y. Al realizar la grafica C vs Rct*C para las mezclas a varias temperaturas obtuvieron los siguientes valores de los parámetros termodinámicos (Ver tabla 4).

Tabla 4. Datos termodinámicos del fenómeno de adsorción

Mezcla	T (°C)	$\Gamma_{\text{máx}}$	B_{ads} (L/mol)	ΔG_{ads} (kJ/mol)	ΔS_{ads} (kJ/mol.K)	ΔH_{ads} (kJ/mol)
PLA /Vidrio bioactivo	24	0,000174	455,6	-25,01	0,0386	-13,54
	45	0.029	172.32	-24.20		-11.92
PLA/HAP	24	0.00019	372.07	-24.55	-0.0781	-51.02
	45	0.000037	365.39	- 26.19		-47.19

Se obtuvo un ΔG_{ads} y ΔH_{ads} negativo indicando una adsorción espontánea sobre la superficie de los compuestos y una reacción exotérmica con respecto al fenómeno de adsorción, el aumento de la temperatura desfavorece la adsorción para la mezcla PLA/Vidrio bioactivo y en el caso de PLA/HAP ocurre lo contrario, atribuyéndose a los cambios estructurales de la molécula de HAP.

Espectroscopia de Absorción Atómica. La Tabla No.5 muestra los valores correspondientes a la concentración de iones de Calcio del medio

SBF antes y después de sumergir las probetas de PLA/ HAP y PLA/Vidrio Bioactivo, por separado. La concentración final de iones Ca^{+2} en el medio, es decir, después de sumergir dichas probetas, varió en ambos casos, corroborando la posible formación de una monocapa en la superficie de las mismas. Sin embargo, dicha concentración fue menor para las mezclas con HAP, indicando que las probetas correspondientes a dichas mezclas poseen mayor adsorción de iones que las de Vidrio bioactivo.

Tabla 5. Concentración absorbida de calcio, volumen 40ml T: 37 °C

Concentración de Ca^{+2} en SBF	Antes de la Inmersión en SBF (ppm)	Inmersión en SBF de PLA/HAP (ppm)	Inmersión en SBF de PLA/ Vidrio bioactivo (ppm)
3,08mmol/L	2,829	2,238	2,631
% ERROR	2,7	1,96	1,28
4,63mmol/L	2,963	2,200	2,945
% ERROR	0,53	0,6	1,49

CONCLUSIONES

Durante la caracterización y verificación de las propiedades del polímero y de los cerámicos obtenidos, de acuerdo a las referencias encontradas en la literatura, se encontraron resultados satisfactorios que permitieron considerar la estandarización de los métodos considerados en la síntesis de dichos materiales. El comportamiento electroquímico de las probetas de diferentes materiales fue similar en la mayor parte del rango de frecuencias, a temperatura y concentración constantes. En la región

correspondiente a los procesos de adsorción, las mezclas manifestaron un comportamiento resistivo generado por la posible formación de una monocapa sobre la superficie de las probetas, el cual se pudo se pudo verificar mediante la disminución de la concentración de iones de Calcio presentes en el SBF, mediante espectroscopía de absorción atómica.

Las probetas de PLA/HAP presentaron un mayor comportamiento resistivo así como una mayor disminución en la concentración de iones Ca en el medio de inmersión, respecto a las probetas

de PLA/Vidrio Bioactivo, lo cual se puede asociar a una mayor capacidad de adsorción de dichos materiales.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a Colciencias y a la Universidad Industrial de Santander la financiación del Proyecto "Desarrollo de Soportes y Películas de PLGA/Biocerámico sobre Ti6Al4V para regeneración ósea como productos de innovación tecnológica de Empresa Quirúrgicos Especializados S.A.", Contrato CF No. 055 de 2008, y a las Ingenieras Aura Yesney León y Lilibeth Martínez Galván por su colaboración en el desarrollo experimental de esta investigación.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Cuadrado, Teresita R. Y Abraham, Gustavo. "Propiedades Mecánicas de Biomateriales" Instituto de Investigaciones en Ciencia y Tecnología de Materiales (INTEMA). San Román Editores. Mar del Plata, Argentina. 2004.
- [2] Langer, Robert. "Biomaterials and Biomedical Engineering". *Chemical Engineering Science*, Vol. 50, No. 24, 1995, pgs. 41139-4121.
- [3] Zwiers, R. J. M., Gogolewski S., Pennings A. J. "General Crystallization Behavior of Poly (L-lactic acid) PLLA: 2. Eutectic Crystallization of PLLA". *Polymer*. Volume 24, Issue 2, 1983, pgs. 167-174
- [4] Helebrant, A., Jonasova, L. And Sanda, L. "The influence of simulated body fluid composition on carbonate hydroxyapatite formation", *Ceramics - Silikáty*, Vol 46 (1), 2003, pgs. 9-14.
- [5] Vallet - Regí, M., Martín, A. I., Salinas, A. J., Olmo, N., Turnay, J. And Lizarbe, M. A. "In vitro behaviour of bioactive sol-gel glasses." *Biology of the cell*. Vol 93, 2001, pgs. 328-329.
- [6] Gil-Albarova, J., et al. "The in vivo behaviour of a sol-gel glass and a glass-ceramic during critical diaphyseal bone defects healing". *Biomaterials*. 2005, p. 26.
- [7] Vallet-Regí, M., Romero, A. M., Ragel, V., Legeros, R.Z. "XRD, SEM, EDS and FTIR studies of in vitro growth on an apatite - like layer on sol-gel glasses." *Journal of Biomedical Materials Res.* 44, 1999, pgs. 416-421.
- [8] Vallet-Regí, M., Ragel, C. V., Salinas, A. J. "Glasses with medical applications". *Microreview. European Journal of Inorganic Chemistry*. Vol 6, 2003, pgs. 1029-1042.
- [9] Balas, F., Arcos D., Pérez-Pariente J., Vallet-Regí, M. "Textural properties of SiO₂-CaO·P₂O₅ glasses prepared by the sol-gel method". *Journal of Materials Research*. 16 (5) 2001, pgs. 1345-1348.
- [10] Vallet-Regí, M. "Ceramics for medical applications". *Perspective Article. J Chem Soc Dalton Trans*. 2001, pgs. 97-108.
- [11] Hench, L. *Curr Opin*. "Sol-gel materials for bioceramic applications". *Solid State Materials Science*. 60 (4). 1997
- [12] Dong, H., Meng, B., Zhu, N., Cui, F. "Biom mineralization of five polymers in human bile". *Materials Science and Engineering*, 26 (4) 2006, pgs. 670-674
- [13] García, C., Paucar, C., Gaviria, Jair. Estudio de algunos parámetros que determinan la síntesis de hidroxiapatita por la ruta de precipitación. *Dyna*. Vol 73 (148). 2006.
- [14] M. E. Londoño, A Echavarría, F. de la calle, "Características cristaloquímicas de la Hidroxiapatita sintética tratada a Diferentes temperaturas", *Revista EIA*, Número 5, 2006, pgs. 109-118. .
- [15] Lim L., Auras R., Rubino M. "Processing technologies for poly(lactic acid)" *Progress in Polymer Science*. Vol 33 (8). 2008, pgs. 820-852
- [16] CAMARGO E., GONZÁLEZ C. Trabajo de Grado "Evaluación electroquímica de substratos de Ti6Al4V con recubrimiento anódico y de fosfato de calcio en suero fisiológico". Universidad Industrial de Santander. 2005.
- [17] Pappas, Liatsi, Kartsonakis, Danilidis, Kordas. Synthesis and characterization of new SiO₂-CaO hollow nanospheres by sol-gel method:

Bioactivity of the new system. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 354. pgs. 755–760

- [18] Navarro, Melba. Desarrollo y Caracterización de Materiales Biodegradables para Regeneración Ósea. Memoria de tesis presentada para optar al grado de Doctor en Ciencias. Especialidad Ingeniería Química por la Universidad Politécnica de Cataluña. 2005.