

E.T.S. D'ENGINYERIA INDUSTRIAL DE BARCELONA

Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica de la UPC

**OBTENCIÓN Y
CARACTERIZACIÓN DE NUEVOS
CEMENTOS ÓSEOS DE FOSFATOS
DE CALCIO EN EL SISTEMA
 CaHPO_4 — α - $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$**

Autor: Enrique Fernández Aguado
Directores: Francisco Javier Gil Mur
Ferdinand C.M. Driessens

Noviembre 1996

*A la meva dona Montse
i als meus fills Enric, Guillem i Cristina.
Gràcies a ells i a la seva alegria aquest treball
estarà sempre ple de bons records.*

*A mis padres Luis y Raquel
a quienes nunca podré agradecerles bastante.*

AGRADECIMIENTOS

Ver acabada la Tesis Doctoral es el sueño de todo aquél que está a punto de conseguirlo; y sin embargo, cuántos avatares y demoras se interponen en ese camino. ¡Pero al fin todo llega!. El objetivo por el que se ha estado luchando durante cuatro años deja de ser una entelequia y se convierte en algo real.

Para que una partida de ajedrez tenga sentido son necesarios un tablero y unas normas muy precisas de comportamiento. En el fragor de la batalla cada pieza tiene encomendada una tarea muy específica, muchas veces no correspondida con su valor real, y gracias al cumplimiento fiel de sus encargos, con humildad, hasta llegar al sacrificio si es necesario, permiten que otra pieza de insignificante valor, mimada y protegida durante la contienda, sea la que tenga el honor de rendir ante su rey el estandarte del enemigo. Es de justicia, pues, rendir un profundo homenaje a todos los que contribuyeron a alcanzar este objetivo.

En este sentido, mi primer agradecimiento es para cada una de las personas, todas sin excepción, que trabajan en el Departamento de Ciencia de los Materiales e Ingeniería Metalúrgica (Delegación de Barcelona).

Asimismo, debo agradecer a mi director de Tesis, D. Francisco Javier Gil Mur, su disponibilidad, su preocupación constante por los problemas de los demás, sus comentarios oportunos y sus palabras de ánimo en momentos de oscuridad. Su forma de ser, su ímpetu y laboriosidad, las ganas de hacer un trabajo bien hecho serán siempre un modelo vivo en mi memoria. Su valiosa ayuda en cuestiones de química me ha permitido avanzar de forma segura en la comprensión del comportamiento termodinámico y cinético de los sistemas de fosfatos de calcio en solución, eje fundamental entorno al cual gira gran parte de la discusión de los resultados obtenidos.

Agradezco al Profesor Ferdinand C.M. Driessens, codirector de esta Tesis Doctoral, haberme dado la oportunidad de trabajar junto a uno de los científicos mundialmente reconocidos en el campo de los fosfatos de calcio. Su experiencia junto con las discusiones científicas mantenidas durante todo este tiempo son de un incalculable valor formativo. La metodología aprendida y las ideas desarrolladas vertebran un elevado porcentaje del contenido de esta Tesis Doctoral.

Quisiera agradecer especialmente a D. Josep Anton Planell Estany la confianza depositada en mí desde el primer momento. Sin su apoyo nada de lo dicho ni escrito hubiera podido realizarse. A él le debo el haberme iniciado en el mundo de los Biomateriales y el haberme dado la oportunidad de desarrollar mi labor investigadora dentro del Grupo de Biomateriales de este Departamento. Su proyección nacional e internacional, fruto de su trabajo, inquietud e ilusión, son una puerta abierta que difícilmente puede llegar a valorarse sino se medita sobre ello. Agradezco sinceramente el interés que, como responsable del grupo de Biomateriales, ha mostrado a lo largo de la realización de esta Tesis Doctoral. Sus valiosos comentarios, sus ideas aportadas y su visión científica han contribuido muy positivamente a la clarificación, exposición y redacción de esta memoria.

Agradezco a Trudy, esposa del Profesor Driessens, su amistad y preocupación hacia mi persona y hacia mi familia. La claridad de objetivos, la programación, su silencio e intensidad en el trabajo, el aprovechamiento del tiempo y sobre todo su calidad humana son cualidades realmente envidiables.

Quisiera agradecer a M^a Pau Ginebra Molins, compañera de trabajo durante estos cuatro años, haber tenido la gran suerte de poder compartir con ella los mismos objetivos de investigación. Los diferentes puntos de vista, los problemas científicos intensamente discutidos y la posibilidad de trabajar en equipo han sido muy aleccionadores.

Agradezco a José M^a Manero Planella su paciencia, atención y dedicación especial en los momentos últimos de la Tesis. Su calidad humana y su disposición para ayudar a los demás es de mucho agradecer. Gracias por tu amistad.

Quisiera hacer una mención especial a Oscar Bermúdez Castillo, de quien recibimos el testigo de la investigación en cementos óseos de fosfatos de calcio. La enorme y difícil labor investigadora por él realizada ha permitido aplanar el ya de por sí complicado mundo de los cementos de fosfatos de calcio.

Agradezco a Daniel Rodríguez Rius su disponibilidad para echar una mano en lo que haga falta, su ayuda en cuestiones informáticas y, en definitiva, su amistad. Agradezco a Ibrahim Khairoun el haber tomado el relevo y haberme permitido una dedicación completa a la redacción de esta tesis. En definitiva, quisiera dar las gracias a todos los integrantes del Grupo de Biomateriales.

Quisiera agradecer al Servicio de Microscopía Electrónica, especialmente a Montserrat Marsal, las muchas horas dedicadas y su afán por mejorar la realidad de mis muestras.

Doy las gracias al Departamento de Ingeniería de la Construcción (Sección Materiales), especialmente a Susana, por los servicios realizados de Difracción de Rayos-X.

Quisiera agradecer muy especialmente al Profesor Jeff Helsen, del Dpto. de Metalurgia de la Universidad Católica de Lovaina (Bélgica), y a su familia la atención, el cariño y la dedicación que me ofrecieron durante la estancia que realicé en su departamento. Todo lo que de más diga de él sería poco.

Asimismo, debo agradecer al Profesor Ronald M.H. Verbeeck y a la Doctora Erna De Maeyer el haber puesto a mi disposición todos los equipos necesarios del Dpto. de Química Analítica de la Universidad de Gante (Bélgica) durante la estancia de investigación que realicé en su departamento. Gracias a la ayuda prestada y a sus valiosos comentarios fue posible realizar todo el estudio sobre la cinética de la reacción de fraguado.

Quisiera agradecer a D. Ramón Martín Villagrasa sencillamente el haberle conocido. Su disponibilidad hacia los demás, su efectividad en el trabajo, el don que tiene de hacer cosas a partir de la nada, su capacidad para solucionar cualquier problema experimental que se presenta en una investigación, son dignos de admirar.

Finalmente quisiera resaltar el importante papel de las secretarias del Departamento, Ofelia Alba y Lluïsa Valls que con su trabajo e ilusión hacen posible que el trabajo de los demás sea más fácil y llevadero. Gracias a todos.

Agradezco a la Dirección General de Investigación Científica y Enseñanza Superior de la Secretaría de Estado de Universidades e Investigación del Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca predoctoral del Programa Nacional de Formación del Profesorado y Personal Investigador en el periodo 1993-1996, así como a la CICYT por la financiación recibida a través de los proyectos MAT-93-1259-E y MAT-94-0911 en el marco de los cuales se ha llevado a cabo este trabajo.

Agradezco a la Universidad Politécnica de Cataluña la concesión de una beca de complemento económico durante el mismo periodo 1993-1996.

ÍNDICE

Capítulo 1	
Cementos óseos de fosfatos de calcio	1
1.1.- Introducción	2
1.2.- Conceptos básicos de química de soluciones	7
1.2.1.- Principio del producto de solubilidad para compuestos minerales	7
1.2.2.- Diagramas de solubilidad para un compuesto mineral	9
1.2.3.- Posición relativa de varias isotermas. Puntos singulares	10
1.3.- Química de soluciones en el caso de fosfatos de calcio	11
1.3.1.- Constante del producto de solubilidad para las sales de fosfatos de calcio	11
1.3.2.- Diagramas de solubilidad de los fosfatos de calcio	12
1.3.2.1.- Efecto de la relación $[Ca]/[P]$	15
1.3.2.2.- Efecto de la temperatura	18
1.3.2.3.- Efecto de la formación de iones carbonato	19
1.3.3.- Puntos singulares entre pares de fosfatos de calcio	20
1.4.- Formación de precipitados durante las reacciones de fraguado de los cementos de fosfatos de calcio	23
1.4.1.- Estabilidad de los fosfatos de calcio en solución	23
1.4.1.1.- Fosfatos de calcio obtenidos por precipitación	23
1.4.1.2.- Fosfatos de calcio obtenidos por sinterización	24
1.4.1.3.- Posición relativa de dos isotermas	25
1.4.2.- Sistemas que forman PHA o CDHA	25
1.4.2.1.- Hidrólisis de una sal simple de fosfato de calcio	26
1.4.2.2.- Mezclas de TTCP con otro fosfato de calcio	27
1.4.2.3.- Fosfatos de calcio con $Ca/P < 1.67$	28
1.4.3.- Sistemas que forman OCP	29
1.4.4.- Sistemas que forman DCPD	31
1.5.- Aproximación tecnológica a la composición y preparación de cementos óseos de fosfatos de calcio	32
1.5.1.- Fase sólida	33
1.5.2.- Fase líquida	35

1.5.3.- Aditivos para mejorar las propiedades de los cementos de fosfato de calcio	35
1.5.3.1.- Hidroxiapatita	36
1.5.3.2.- Soluciones de compuestos de flúor	37
1.5.3.3.- Soluciones de compuestos de cloro	38
1.5.3.4.- Soluciones de compuestos ácidos	38
1.5.3.5.- Otros aditivos para la fase sólida o líquida	39
1.6.- Propiedades fisicoquímicas de los cementos de fosfatos de calcio	41
1.6.1.- Variación del pH durante el fraguado	41
1.6.2.- Tiempos característicos del fraguado	45
1.6.3.- Resistencia a compresión y resistencia diametral a tracción	47
1.6.3.1.- Efecto de la proporción relativa de los reactivos	48
1.6.3.2.- Efecto del tamaño de partícula	48
1.6.3.3.- Efecto de los aditivos	49
1.6.3.4.- Efecto de la relación Líquido/Polvo	49
1.6.3.5.- Efecto de las condiciones de envejecimiento	50
1.6.4.- Variación térmica y dimensional durante el fraguado	50
1.6.5.- Variación de la microestructura durante el fraguado	52
1.6.6.- Trabajabilidad, moldeabilidad e inyectabilidad	53
1.7.- Propiedades biológicas de los cementos de fosfatos de calcio	54
1.7.1.- Reacciones celulares a los cementos de fosfatos de calcio	54
1.7.2.- Reacciones del tejido óseo a los cementos de fosfatos de calcio	55
1.8.- Aplicaciones de los cementos de fosfatos de calcio	58
1.9.- Conclusiones finales y perspectivas futuras	59

Capítulo 2

Materiales y métodos utilizados en la fabricación y caracterización de cementos óseos de fosfatos de calcio	60
2.1.- Introducción	61
2.2.- Fase sólida	61
2.2.1.- Reactivos químicos utilizados	61
2.2.2.- Molido de los reactivos	62

2.2.3.- Caracterización química de los reactivos	62
2.2.4.- Caracterización física de los reactivos	63
2.2.4.1.- Tamaño de partícula	63
2.2.4.2.- Superficie específica de reacción	65
2.3.- Fase líquida	65
2.4.- Transición Pasta plástica → Pasta espesa	66
2.4.1.- Trabajabilidad	66
2.4.2.- Tiempos de fraguado	66
2.4.3.- Tiempo de cohesión	68
2.5.- Transición Pasta espesa → Masa sólida	68
2.5.1.- Control del pH	68
2.5.2.- Resistencia a la compresión y curvas de endurecimiento	68
2.5.3.- Congelación de la reacción	68
2.5.4.- Caracterización de los productos intermedios de reacción	69
2.5.4.1.- Difracción de Rayos-X	69
2.5.4.2.- Análisis de infrarrojos	70
2.5.5.- Caracterización microestructural	70
2.6.- Comentario final	70

Capítulo 3

Estudio de la cinética de la reacción de fraguado de un cemento óseo de fosfato de calcio	71
3.1.- Introducción	72
3.2.- Materiales y métodos	72
3.2.1.- Obtención del α -TCP.....	72
3.2.2.- Selección del tamaño de partícula de los reactivos	73
3.2.3.- Preparación del cemento	73
3.2.4.- Protocolo de ensayo de las probetas de compresión	73
3.2.5.- Protocolo de ensayo para analizar las reacciones de fraguado	73
3.3.- Resultados	76
3.3.1.- Análisis de los resultados de difracción de Rayos-X	76

3.3.2.-	Análisis de los resultados de la resistencia a la compresión	83
3.3.3.-	Análisis de las superficies de fractura por microscopía electrónica de barrido	86
3.4.-	Discusión	90
Capítulo 4		
Estudio de nuevas formulaciones de cementos de fosfatos de calcio en el sistema DCP—α-TCP		
4.1.-	Introducción	91
4.2.-	Materiales	92
4.2.1.-	Fase en polvo	93
4.2.1.1.-	Hidrógeno fosfato de calcio	93
4.2.1.2.-	Fosfato tricálcico alfa	93
4.2.1.3.-	Hidroxiapatita precipitada	93
4.2.1.4.-	Carbonato cálcico	94
4.2.2.-	Fase Líquida	94
4.3.-	Métodos	94
4.3.1.-	Control de los reactivos	94
4.3.2.-	Control del tamaño de partícula	94
4.3.2.1.-	Microscopía electrónica de barrido	95
4.3.2.2.-	Difracción de rayos láser	95
4.3.2.3.-	Superficie específica de reacción	95
4.3.3.-	Preparación de las Mezclas	95
4.3.3.1.-	Fase en polvo	96
4.3.3.2.-	Relación Líquido/Polvo	96
4.3.3.3.-	Obtención de las formulaciones de cemento	97
4.3.4.-	Caracterización física de los cementos	98
4.3.4.1.-	Trabajabilidad	98
4.3.4.2.-	Tiempo de cohesión	98
4.3.4.3.-	Tiempo inicial y final de fraguado	98
4.3.4.4.-	Resistencia a la compresión	98
4.3.4.5.-	Microscopía electrónica de barrido	99

4.3.5.- Caracterización química de los cementos	100
4.3.5.1.- Medidas de pH	100
4.3.5.2.- Difracción de Rayos-X	100
4.3.5.3.- Análisis de infrarrojos	101
4.4.- Resultados y discusión	102
4.4.1.- Caracterización de los reactivos	102
4.4.2.- Caracterización del tamaño de partícula	104
4.4.2.1.- Análisis morfológico de las partículas	104
4.4.2.2.- Distribución y tamaño de partículas	109
4.4.2.3.- Superficie específica de reacción	114
4.4.3.- Caracterización física de los cementos	114
4.4.3.1.- Trabajabilidad y tiempos característicos	114
4.4.3.2.- Resistencia a la compresión	122
4.4.3.3.- Análisis de la evolución de la microestructura	134
4.4.4.- Caracterización química de los cementos	147
4.4.4.1.- Registro temporal de la variación del pH	147
4.4.4.2.- Determinación y evolución de las fases presentes por difracción de Rayos-X	153
4.4.4.3.- Análisis de los mecanismos de sustitución del grupo carbonato en la estructura apatítica	179
 Capítulo 5	
Discusión general	184
 Capítulo 6	
Conclusiones	195
 Bibliografía	199