

BIOCERÁMICAS: INERTES Y BIOACTIVAS

MARÍA VALLET REGÍ

(hidroxiapatita/fosfatos de calcio/biovidrios/biovitrocerámicas/biomateriales compuestos)

Departamento de Química Inorgánica y Bioinorgánica. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid.
E-mail: vallet@eucmvx.sim.ucm.es

Presentado por Miguel Ángel Alario, 13 de noviembre de 1996.

RESUMEN

Sólo un número muy limitado de materiales cerámicos son candidatos razonables para su utilización como materiales implantables. Pueden clasificarse en *bioinertes* y *bioactivos*. En este trabajo se presentan resultados de cerámicas de ambos tipos, haciendo una valoración del interés de las de uno y otro tipo, así como su utilización como componente reforzante para la fabricación de materiales compuestos inorgánico-orgánico, y su posible aplicación en restauración y sustitución de tejidos óseos, en particular para relleno de huesos, que puedan llevar incorporado un antiinflamatorio que se libere de forma controlada.

INTRODUCCIÓN

Los materiales cerámicos que se utilizan en cirugía reconstructiva se pueden clasificar en dos grandes grupos, *bioinertes* y *bioactivos*. Los *bioinertes* tienen una influencia nula o muy pequeña en los tejidos vivos que los rodean, y su principal representante es el α - Al_2O_3 . Los *bioactivos* pueden enlazarse a los tejidos óseos vivos. El «fosfato de calcio» contenido en vidrios y vitrocerámicas parece que posee esta propiedad, como también la hidroxiapatita y el fosfato tricálcico, ensayados tanto en forma densa como porosa.

Las biocerámicas se introducen en una época (década de los 70) en la que comenzaban a detectarse fracasos en los biomateriales utilizados hasta ese momento, como eran el *acero*, *aleaciones de cobalto* y *polimetil metacrilato*. El fracaso se debía, entre otras razones, a la encapsulación de estos materiales, lo que hizo dirigir la mirada hacia las cerámicas, en un intento de buscar una buena oseointegración. Sin embargo, la fragilidad de las biocerámicas restringe mucho su campo de aplicación, ya que hay que elegir aquellas funciones que no necesiten elevadas prestaciones mecánicas. Una excepción la constituyen el Al_2O_3 y el ZrO_2 , que se emplean en articulaciones de cadera.

Hay que tener presente que las biocerámicas podrían ser biomateriales ideales, ya que poseen una buena biocompatibilidad y oseointegración y a su vez son los materiales más parecidos al componente mineral del hueso. Cuando se piensa en reparar una parte del esqueleto, a priori podrían existir dos posibilidades muy distintas, en función de *reemplazar* la parte dañada, o *sustituirla* regenerando el hueso. Sin embargo, en la actualidad se originan problemas importantes cuando se utilizan implantes artificiales, debido a la gran diferencia de fuerza mecánica entre el hueso artificial y el hueso natural, lo que origina *rupturas*, a la presencia de iones que, procediendo del hueso artificial, pueden ser tóxicos o perjudiciales y son causa de *dolor*, y a la imposibilidad de regenerar el hueso natural, ya que el hueso artificial se está fabricando con metales, alúmina, zirconia, ..., todos ellos biomateriales bioinertes, o al menos biotolerables, pero en ningún caso bioactivos. Este planteamiento general hace pensar en un campo de investigación muy importante, dirigido a conseguir biocerámicas basadas en fosfatos de calcio, que tengan buena resistencia mecánica. En esta dirección habría que reforzar las biocerámicas ya conocidas, por ejemplo, sintetizando «biocomposites» que mejoren los pobres aspectos mecánicos de las cerámicas y profundizar en el estudio del mecanismo de formación del hueso natural para buscar las condiciones de síntesis que permitan obtener en el laboratorio biomateriales compuestos orgánico-inorgánico con propiedades mecánicas aceptables.

El objetivo final de la comunidad científica que trabaja en este campo es fabricar *hueso artificial* equivalente al *hueso natural*. En este intento, se pueden ir cubriendo objetivos menos ambiciosos que permitan entender mecanismos y buscar vías de síntesis adecuadas, por ejemplo desarrollando materiales compuestos para utilizarlos como relleno de huesos y que, simultáneamente puedan liberar, de forma controlada, antiinflamatorios que tengan acción local en la zona del implante. Este es el objetivo del presente trabajo.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se han sintetizado por métodos de descomposición o precipitación a partir de sales precursoras, las biocerámicas inertes Al_2O_3 , ZrO_2 y TiO_2 . También se han obtenido estas cerámicas por pirólisis de un aerosol, lo que ha permitido obtenerlas con morfología esférica y pequeño tamaño de partícula ($0,3 - 1 \mu\text{m}$) (1). La figura 1 esquematiza el aparato utilizado.

Como cerámicas bioactivas se han sintetizado, por cristalización controlada hidroxapatita (OHAp), fosfato tricálcico (TCP) y otros fosfatos de calcio. Se ha programado un elevado número de experiencias, como consecuencia del gran número de variables que intervienen en estas síntesis. De ellas se han mantenido constantes: las concentraciones de Ca^{2+} : 1 M y PO_4^{3-} : 0.6 M, el caudal del aporte de reactivos (22 ml/min) y la velocidad de agitación (500 rpm), y se ha estudiado la influencia del pH inicial, de los reactivos utilizados, de la temperatura y del tiempo de reacción, y del tiempo de envejecimiento, sobre la fase obtenida, su cristalinidad y su relación Ca/P. La figura 2 esquematiza el equipo de cristalización utilizado. La OHAp también se ha obtenido por pirólisis de un aerosol (2), para obtener morfologías definidas y controlar su cristalinidad. Por último, se han sintetizado vidrios y vitrocerámicas bioactivas en el sistema $\text{SiO}_2\text{-CaO-P}_2\text{O}_5\text{-X}$ ($\text{X} = \text{Na}_2\text{O}$, MgO , TiO_2 , CaF_2).

Todas estas cerámicas se han utilizado para preparar *materiales compuestos* con diversos polímeros, en un intento de

mejorar las propiedades mecánicas de sus componentes y de utilizarlos como vehículo para liberar fármacos de forma controlada. Como componentes poliméricos se han utilizado tanto *bioestables* como *biodegradables*, según la función que tuvieran destinada. Así, cuando se busca resistencia mecánica y estabilidad dimensional, se puede seleccionar el polimetilmetacrilato (PMMMA), dado su carácter bioestable e hidrofóbico. Cuando lo que se requiere es un soporte para dosificación, por tanto, con posibilidad de conferir permeabilidad al material compuesto, se debe seleccionar un bioestable con carácter hidrofóbico tal como polihidroxietilmetacrilato (PHEMA). Cuando se pretende utilizar un polímero que se elimine con el tiempo, es adecuado seleccionar un biodegradable como, por ejemplo el poliácido láctico (PLA). Y cuando se desea un vehículo de dosificación controlada a través de un proceso de disolución-difusión, se puede utilizar un componente hidrosoluble como la polivinilpirrolidona (PVP). A todos los materiales compuestos se les incorporó como tercer componente ibuprofén, dado su carácter antiinflamatorio.

Las técnicas utilizadas para caracterizar las cerámicas han sido difracción de rayos X y electrones, microscopía electrónica de barrido (SEM) y de transmisión (TEM) (3), análisis térmico (ATG, ATD, DSC), y análisis químico por espectroscopía de energías dispersivas, absorción atómica, plasma (ICP) y espectroscopía ultravioleta. Para caracterizar los materiales compuestos se han utilizado fundamentalmente análisis térmico diferencial de barrido (DSC), y espectroscopías infrarrojas (IR), ultravioleta (UV) y de resonancia magnética nuclear (RMN).

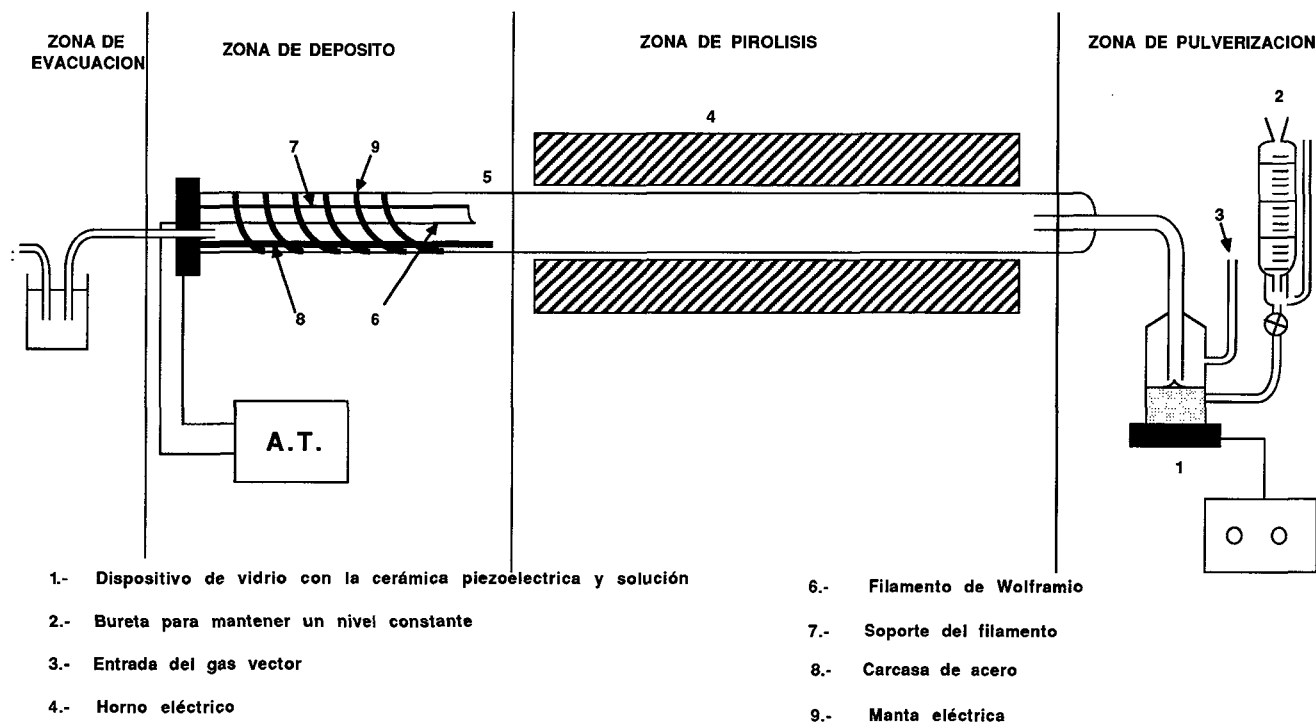


Figura 1. Aparato pirosol.

EQUIPO DE CRISTALIZACION

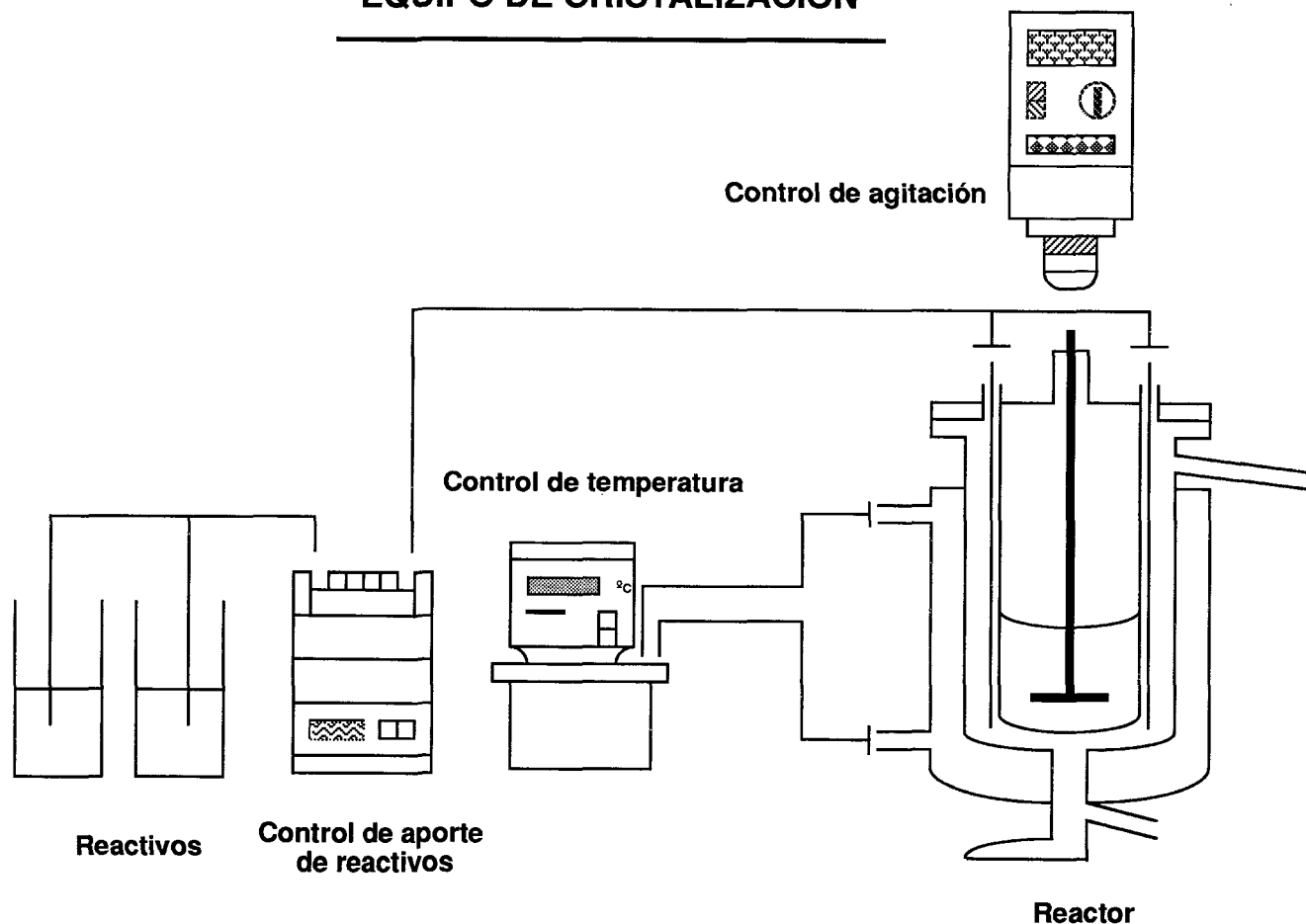


Figura 2. Equipo de cristalización controlada.

DISCUSIÓN Y RESULTADOS

La formación de tejidos duros es un ejemplo típico de proceso realizado a través de una matriz orgánica. Si se trata de entender los rasgos fundamentales del mecanismo de biomineralización que se produce en la Naturaleza para llegar a la formación de los tejidos duros (huesos y dientes), no sería disparatado pensar que el proceso se inicia con un *fosfato de calcio amorfo*, todavía poco caracterizado tanto desde el punto de vista químico como estructural, que evoluciona a *brushita*, *fosfato octacálcico* y *fosfato tricálcico*, y que es éste último el precursor inmediato de la hidroxiapatita. Toda esta secuencia de cambios químicos y estructurales está, casi con certeza, controlada por diversos aceleradores y/o inhibidores. Por supuesto, toda esta serie de etapas está a su vez controlada estructuralmente por la matriz orgánica, sobre la que se van desarrollando toda esta compleja serie de transformaciones. Quizás el hueso, más que cualquier otro biomineral, refleja las grandes diferencias que existen entre un sólido inorgánico y un sólido bioinorgánico. Por muchas razones el fosfato de calcio del hueso puede considerarse un *mineral vivo*, ya que continuamente se está transformando, con una secuencia que pasa

por crecimiento, disolución y remodelación. Todo esto nos hace vislumbrar las sofisticadas vías que utiliza la Naturaleza para manipular los elementos inorgánicos y las fases minerales, por lo que nosotros, al sintetizar artificialmente OHAp y otros fosfatos, nos hemos fijado en parámetros muy diferentes a los que se están utilizando comercialmente en la actualidad. En este sentido nuestro objetivo ha sido huir de la obtención de OHAp estequiométricas y cristalinas y dirigirnos, mediante métodos de síntesis que permitan obtener partículas uniformes, morfologías regulares y nucleaciones orientadas a fosfatos amorfos precursores de la OHAp, así como a materiales compuestos con interfases orgánica-inorgánica.

Así, la síntesis de OHAp por pirólisis de un aerosol formado a partir de una solución precursora de $\text{CaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ y $(\text{NH}_4)_2\text{H}_2\text{PO}_4$ nos ha permitido obtener OHAp con distinto tamaño cristalino, que en estos momentos se está utilizando en cementos óseos cerámicos, como germen cristalino, para disminuir el tiempo de fraguado de los mismos.

Por otra parte, la instalación de un equipo de cristalización controlada nos ha permitido lograr un alto rendimiento

en la obtención de fosfatos, pudiendo llegar a obtener 1 kilogramo de material por día de trabajo. Este resultado tiene un gran interés desde el punto de vista industrial, ya que es bien conocido el mucho tiempo, el tedioso trabajo de laboratorio y el bajo rendimiento que acompañan a las síntesis tradicionales de OHAp y otros fosfatos.

Por otra parte, con este equipo estamos sintetizando fosfatos amorfos precursores de OHAp, y OHAp poco cristalinas y deficientes en calcio. En la figura 3 se puede observar cómo, al aumentar la temperatura de síntesis, la cristalinidad de la fase apatita también aumenta. La relación Ca/P se incrementa tanto con el tiempo de agitación como con el de envejecimiento de la fase obtenida.

La bioactividad se produce cuando se forma hueso tipo apatita sobre la superficie de la cerámica. En este proceso se producen cambios en la superficie de las cerámicas bioactivas. Tanto OHAp como biovidrios y biovitrocerámicas contienen calcio y fosfatos en su composición, pero unas veces resultan ser bioactivas y otras no. Por eso, un aspecto im-

portante en la investigación en biocerámicas es llegar a conocer el mecanismo por el que las cerámicas bioactivas se unen al hueso. La forma de abordar este problema es estudiarlas en condiciones «in vivo». Una alternativa más operativa en el inicio de estos estudios puede ser trabajar en condiciones «in vitro», utilizando una solución que contenga los mismos iones y en iguales concentraciones que los que forman el plasma sanguíneo humano. Esta solución fue utilizada por vez primera por Kokubo (4), y se denomina «fluido corporal simulado» (SBF).

Varias composiciones de los vidrios y vitrocerámicas preparados en nuestro equipo de investigación han resultado ser bioactivas, como confirman los estudios realizados por difracción de RX y SEM tras haberlos sometido a 7, 14 y 30 días en SBF. La figura 4a pone de manifiesto la formación de fase tipo apatita cuando el vidrio de composición (en % molar): CaO (57.7), SiO₂ (39.8), P₂O₅ (2.5) se estudia en condiciones «in vitro» en SBF. Puede observarse como la intensidad de las reflexiones de la fase tipo apatita aumenta con el tiempo. La figura 4b permite visualizar la morfología de los cristales formados sobre la superficie del vidrio, después de 7 días sumergido en SBF.

Este mismo vidrio tras un tratamiento térmico adecuado permite obtener una vitrocerámica también bioactiva, en la que, por estudios de SEM se ha podido ver que el espesor de la capa tipo apatita formada alcanza unas 20 µm después de 14 días en SBF.

Con todas las cerámicas obtenidas, tanto bioinertes como bioactivas, se han preparado sistemas de materiales compuestos, con los que se ha conseguido reforzar el compo-

Influencia de la temperatura

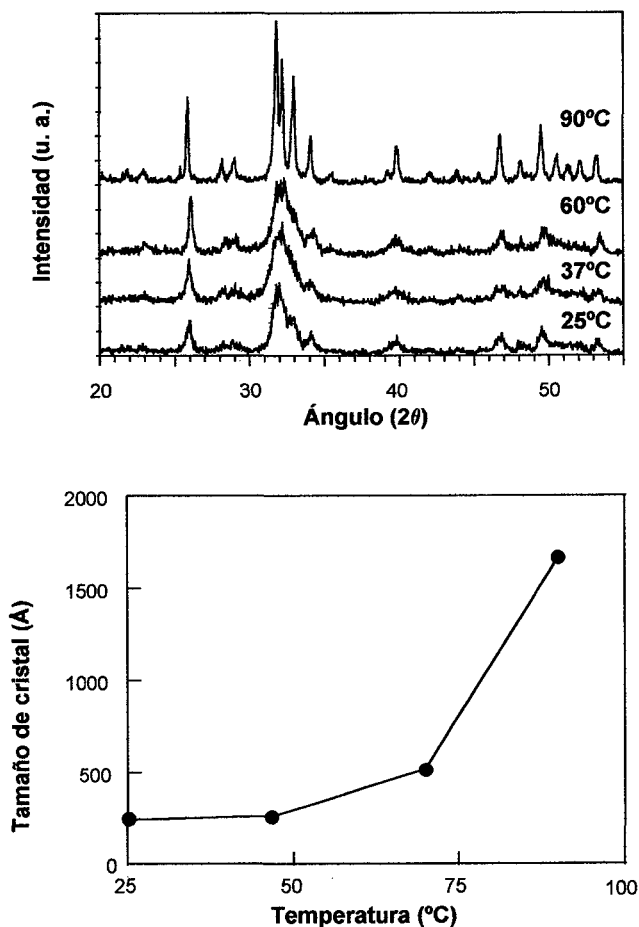


Figura 3. Influencia de la temperatura de síntesis en la cristalinidad de la fase apatita.

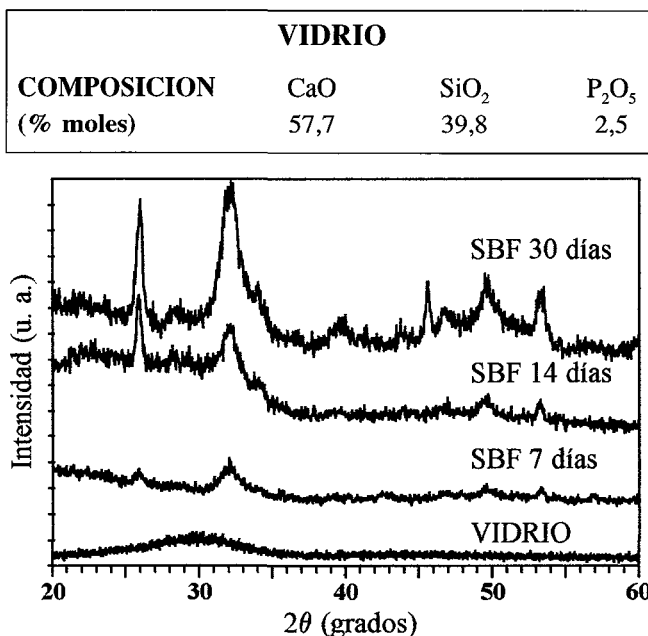


Figura 4 a). Diagrama de difracción de rayos X del vidrio CaO(57.7), SiO₂(39.8), P₂O₅(2.5) (en % moles).

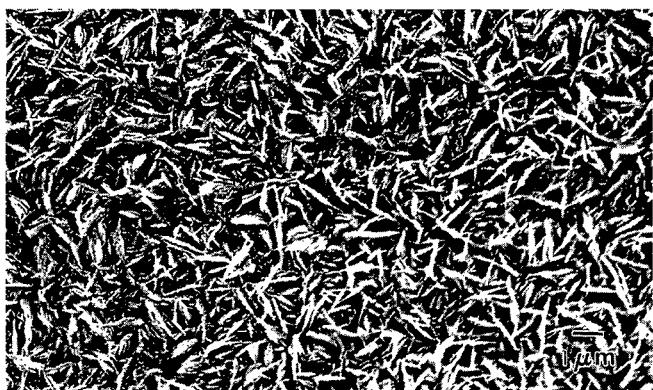


Figura 4b). SEM del mismo vidrio tratado 7 días en SBF.

nente polimérico, así como dosificar, de forma controlada, el componente antiinflamatorio añadido. Estos sistemas compuestos pueden servir para restaurar y sustituir tejidos óseos, bien como relleno de huesos, bien como piezas con forma perfectamente definida.

Estos primeros resultados en sistemas compuestos orgánico-inorgánico nos han permitido iniciar el camino y aprendizaje necesario para abordar el problema más complejo, pero indudablemente de mayor interés, como es el intento de sintetizar hueso artificial equivalente al natural. En efecto, el hueso natural es simultáneamente duro y blando, característica que se debe a su condición de material nano-compuesto. La estructura y propiedades mecánicas del hueso derivan de la mineralización organizada entre OHAp (carbonatada) con una matriz de fibras de colágeno y otras proteínas. La Naturaleza utiliza sofisticadas vías de manipulación de elementos inorgánicos y fases minerales, para llegar a un material simple que el hombre todavía no ha sabido «copiar».

Recogiendo, por tanto, de una parte los modelos que nos brinda la Naturaleza y cuyo estudio nos facilita la Química Bioinorgánica y, de otra, resultados de investigación reciente en biovidrios y biovitrocerámicas, parece claro que se

abren grandes expectativas sobre la unión de biocerámicas artificiales al hueso vivo. Esa fijación debe realizarse mediante crecimiento artificial, materiales amorfos o poco cristalinos. De otra parte, para fabricar hueso artificial equivalente al natural, hay que ir hacia *composites* orgánico-inorgánico, donde ambos componentes sean equivalentes a los elegidos por la Naturaleza, y, por tanto, donde no puede faltar ni el colágeno ni los fosfatos de calcio. Esto hace reconsiderar las condiciones de síntesis de estos posibles nano-compuestos artificiales, con propiedades deseadas bien conocidas por la Naturaleza, y todavía no alcanzadas artificialmente por el hombre. El día que seamos capaces de hacerlo, las biocerámicas pasarán de ser una esperanza a una realidad.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer a todo mi grupo de investigación su trabajo, con el que ha sido posible presentar esta comunicación.

BIBLIOGRAFÍA

1. Vallet Regí, M., Peña, J., Martínez, A. & González-Calbet, J.M. (1993) Selection of structural type and particle size in titanium(IV) oxide. *J. Mater. Res.* **8**, 2336-2343.
2. Vallet Regí, M., Gutiérrez Ríos, M.T., Alonso, M.P., de Frutos & M.I., Nicolopoulos, S. (1994) Hidroxyapatite particles synthesized by pyrolysis of an aerosol. *J. Solid State Chem.* **112**, 58-64.
3. Nicolopoulos, S., González-Calbet, J.M., Alonso, M.P., Gutiérrez Ríos, M.T., de Frutos, M.I. & Vallet Regí, M. (1995) Characterization by TEM of local crystalline changes during irradiation damage of hydroxyapatite compounds. *J. Solid State Chem.* **116**, 265-274.
4. Li, P., Ohtsuki, C., Kokubo, T., Nakanishi, K., Soga, N., Nakamura & T. Yamamuro, T. (1993) Effects of ions and aqueous media on hydroxyapatite induction by silica gel and its relevance to bioactivity of bioactive glasses and glass-ceramics. *J. Appl. Biomater.* **4**, 221-229.