

MATERIALES Y TÉCNICAS UTILIZADAS EN RECUBRIMIENTOS BIOACTIVOS PARA MEJORAR PROCESOS DE OSEOINTEGRACIÓN

Mónica Echeverry Rendón M.Sc.^{1,2}, Juan G. Castaño Ph.D.², Sara M. Robledo Restrepo M.Sc. Ph.D.¹, Félix Echeverría E M.Sc., Ph.D.²

¹ PECET, Universidad de Antioquia. monicaecheverryr@gmail.com, srobledo@saludpublica.udea.edu.co

² Centro de Investigación, innovación y desarrollo de materiales CIDEMAT, Universidad de Antioquia, Sede de Investigación Universitaria, carrera 53 N° 61 – 30, Medellín, Colombia. fecheve@udea.edu.co, jcasta@udea.edu.co

RESUMEN

El tratamiento para problemas del tejido óseo con frecuencia requiere la utilización de implantes que involucren un óptimo comportamiento a nivel mecánico, biológico y estructural. Las opciones disponibles para la fabricación de estos implantes son numerosas, entre las cuales están los metales como el titanio, el acero inoxidable, entre otros. Estos materiales son ampliamente utilizados debido a su alta biocompatibilidad y a sus buenas propiedades mecánicas. A pesar de ello, poseen una baja actividad de integración con el hueso por lo que puede necesitarse de un tiempo más prolongado para que ocurra el proceso de oseointegración. El proceso de integración se puede acelerar con la incorporación de materiales bioactivos tales como la hidroxiapatita, el fosfato tricálcico y los biovidrios en la interfase material – tejido. Los materiales bioactivos tienen una respuesta biológica específica en la interacción del material que influye en la formación de un enlace fuerte con el tejido del receptor. Teniendo en cuenta que los biomateriales constituyen una fuente importante de alternativas para los implantes óseos, la presente revisión tiene como objetivo mostrar un panorama general sobre algunos de los conceptos relevantes que giran alrededor de los materiales bioactivos más utilizados y algunas de las técnicas de recubrimiento por las cuales se pueden depositar estos materiales sobre sustratos metálicos para ser utilizados como recubrimientos que faciliten el proceso de oseointegración como alternativa de solución para sustitución del tejido óseo.

Palabras clave: Biomaterial, bioactividad, recubrimiento, hueso.

Recibido: 14 de octubre de 2012.
Received: October 14th, 2012.

Aceptado: 11 de noviembre de 2012.
Accepted: November 11th, 2012.

MATERIALS AND TECHNIQUES USED IN BIOACTIVE COATINGS TO IMPROVE OSSEOINTEGRATION

ABSTRACT

The treatment for problems in bone tissue usually requires implants that can have an optimal performance in the mechanic, biologic and structural level. The available options for the manufacture of these implants are numerous, including metals as titanium, stainless steel, among others. These materials are widely used given their high biocompatibility and their good mechanic properties; even so, they have low activity and interaction with bone which may take a prudential time for oseointegration. However, this process of integration could be accelerated by the incorporation of bioactive materials like the hidroxiapatite, the tricalcic phosphate and the bioglasses in the material -tissue interface. Since biomaterial are an important source of alternatives for bone implants, this review is aimed to show an overview of some of the relevant concepts around most used bioactive materials and some of the coating techniques by which these materials can be deposited on metal substrates to be used as coating to facilitate the oseointegration process as an alternative to replacement of bone tissue.

Keywords: Biomaterial, bioactivity, coating, bone.

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de biomateriales en el campo biomédico se ha incrementado en los últimos años con el desarrollo de nuevas formulaciones y tecnologías. Los mayores avances se dieron en los últimos 40 años donde el número de productos y patentes aumentaron considerablemente [1-6]. El hueso, órgano fundamental en procesos como la locomoción, soporte y protección de órganos es uno de los tejidos en los que más se ha impactado con la utilización de biomateriales ya que han permitido solucionar algunos problemas que son consecuencia de eventos traumatológicos o que están asociados a daños degenerativos, muchas veces relacionados con la edad.

El hueso es considerado una estructura biomecánicamente anisotrópica, heterogénea, no lineal, viscoelástica y termoreológicamente compleja, por lo cual un candidato a remplazarlo deberá cumplir con las características mecánicas, químicas y biológicas adecuadas [7]. El éxito clínico de un implante dependerá de diferentes condiciones como lo son el estado del tejido hospedero, las características físicas y químicas del implante, la calidad y durabilidad de la interfase de unión entre prótesis y tejido hospedero y la resistencia a las cargas mecánicas a las cuales éste será sometido [8]. En 1982 se postuló que un implante ideal debe ser similar al tejido hospedero a nivel de la intercara y frente a la respuesta del material al estímulo físico [9].

Los biomateriales se pueden clasificar según su respuesta con el tejido circundante en bioinertes y bioactivos. Los materiales bioinertes presentan una respuesta biológica mínima frente al ambiente fisiológico donde se encuentran; en ellos se da una fijación mecánica caracterizada por la formación de una capa fibrosa delgada no adherente la cual es desfavorable para la unión entre el hueso y el material ya que se producen micromovimientos e inestabilidad del implante resultando en la falla y rechazo del mismo [10]. Por otro lado, los materiales bioactivos están definidos como aquellos materiales que tienen una respuesta biológica específica en la intercara del material la cual influye en la formación de un enlace fuerte de éste con el tejido receptor. La naturaleza, composición y propiedades mecánicas de los materiales bioactivos, hacen que la respuesta biológica al momento de ser implantados difiera en aspectos como el tiempo de integración con los tejidos, el

mecanismo de unión, entre otras [11]. En 1991, Hench propuso el índice de bioactividad (I_B) de un material según el tiempo en que tarda más del 50% de la superficie en estar unido al hueso ($t_{0.5bb}$), donde $I_B = 100/t_{0.5bb}$. Valores altos de este índice (mayores de 8) se asocian con tiempos de unión cortos y estabilidad entre el material y el tejido circundante [11].

Una vez el material es implantado ocurren varios eventos en su superficie que favorecen la unión con el tejido. Es así como por ejemplo, dependiendo de la naturaleza del material se pueden encontrar dos formas de interacciones: una de tipo extracelular y otra de tipo intracelular. La interacción de tipo extracelular está determinada por las características de la superficie del material, la cual facilita la absorción de proteínas, factores de crecimiento y colágeno, al igual que la activación de enzimas y con ello la adhesión celular a través de la interacción entre receptores de osteoblastos para el caso de hueso y sus ligandos con proteínas de superficie. Por su parte, en la interacción intracelular existe una comunicación e intercambio entre material y células, donde se estimula la actividad mitótica celular lo cual es precursor de procesos de proliferación y diferenciación celular. En el caso de los osteoblastos se ha detectado que aumenta la síntesis de DNA, la producción de fosfatasa alcalina y osteocalcina [7]. Un material bioactivo presenta una fijación en la cual la unión interfase entre tejido y material es muy fuerte a nivel químico y mecánico, este tipo de unión es dependiente del tiempo [11]; esta es una de las razones por la cual se ha comprobado que la configuración topográfica también es un factor que influye en gran medida en el proceso de acoplamiento entre implante y tejido [12-16].

Los materiales metálicos se utilizan ampliamente en implantes ortopédicos debido a sus buenas propiedades mecánicas. Sin embargo, pueden presentar problemas en la biocompatibilidad con el tejido circundante y en la respuesta biológica inducida en el organismo receptor. Por otro lado, los materiales cerámicos aunque no poseen propiedades mecánicas satisfactorias, cuentan con una baja reactividad tóxica frente a condiciones fisiológicas y algunos de ellos poseen una estructura fisicoquímica similar a la del hueso, traduciéndose esto en buenos niveles de bioactividad, haciendo de estos materiales una opción interesante para ser utilizados como recubrimiento de piezas metálicas con el fin de

mejorar procesos de oseointegración [17].

Teniendo en cuenta que los biomateriales constituyen una fuente importante de alternativas para los implantes óseos; la presente revisión tiene como objetivo exponer algunos de los conceptos relevantes que giran alrededor de los materiales bioactivos y algunas de las técnicas de recubrimiento más utilizadas que se presentan como alternativa de solución para sustitución del tejido óseo.

2. MATERIALES CERÁMICOS UTILIZADOS COMO RECUBRIMIENTOS BIOACTIVOS

2.1. Tipos de materiales

Los materiales cerámicos más utilizados para aplicaciones biomédicas son los fosfatos de calcio, los biovidrios y los vidrios cerámicos [1, 18-22]. Estructuralmente estos materiales pueden ser amorfos, cristalinos o semicristalinos [23]. Adicionalmente se pueden depositar en gránulos, en forma densa o en una capa porosa; sin embargo, se ha observado que esta última forma de recubrimiento favorece la migración de proteínas como la actina la cual es un precursor de la migración de células osteogénicas [1].

Los materiales cerámicos bioactivos también pueden ser reabsorbibles o no reabsorbibles. Para aquellos que sí son reabsorbibles es importante considerar su velocidad de solubilidad ya que si ésta es mayor en comparación a la formación del hueso, se puede ver comprometida la estabilidad del implante debido a la pérdida temprana del recubrimiento [24].

A continuación se mencionarán algunas características generales de los materiales cerámicos más utilizados como recubrimientos bioactivos (Fig. 1).

Fosfatos de Calcio: Estos materiales favorecen la oseointegración debido a que en su composición se encuentra una buena cantidad de fósforo y calcio, elementos abundantes en la estructura ósea. Varios tipos de fosfatos de calcio son utilizados como recubrimiento de implantes óseos, entre los más comunes se encuentran la hidroxiapatita sintética (HA) y el fosfato tricálcico (TCP).

Materiales cerámicos utilizados como recubrimientos bioactivos

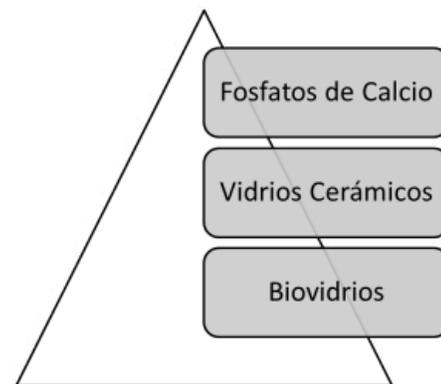


Fig. 1: Materiales cerámicos con propiedades bioactivas de uso común en recubrimientos.

En los fosfatos de calcio es muy importante la relación Ca/P; cuando ésta relación disminuye, la acidez y la solubilidad aumentan. Por ejemplo para valores de Ca/P menores que 1, la acidez y la solubilidad es extremadamente alta, es por ello que estos materiales no son adecuados para implantes biológicos, mientras que cuando la relación Ca/P está cerca de 1,67 el cual es el valor de la HA sintética, ambos parámetros (acidez y solubilidad) disminuyen y el comportamiento de interfase del material es mucho mejor [23]. Se ha reportado que con la utilización de fosfatos de calcio en implantes, no hay formación de capa fibrosa alrededor de éste, sino por el contrario se da crecimiento de hueso por aposición con una unión fuerte de tipo epitaxial [22]. Se usan con frecuencia en procesos de fusión espinal, reconstrucciones cráneo y maxilofaciales, tratamiento de defectos óseos, tratamiento de fracturas y remplazo total de articulaciones, entre otros [1].

Uno de los fosfatos de calcio más utilizados como cemento óseo recubrimiento de componentes metálicos, es la hidroxiapatita (HA) sintética, cuya fórmula es $[Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2]$. Este material cuenta con una distribución cristalina hexagonal, posee buenas propiedades de biocompatibilidad, bioactividad y óseoconductibilidad. Aunque su estructura es similar a la HA del hueso, difiere en la composición estequiométrica lo cual marca algunas diferencias entre ambas como se revisa a continuación [23]. La estructura cristalina de la HA puede acomodarse a sustituciones por iones de Ca^{2+} , PO_4^{3-} , y grupos OH^- , este evento puede

afectar parámetros de red, morfología cristalina, solubilidad y estabilidad térmica del material; la Fluorapatita y Clorapatita son ejemplos comunes de sustituciones aniónicas [1, 23]. Se han realizado modificaciones químicas y físicas para favorecer la unión de la HA al hueso, una de ellas ha sido la dopación con pequeñas cantidades de elementos comúnmente encontrados en hueso fisiológico, lo cual puede influir en la disolución de la proporción de apatitas y ayudar a la proliferación de osteoblastos *in vitro* fomentando la oseointegración; por ejemplo, estudios recientes con sustituciones de silicato (Si-HA) mostraron un incremento significativo en la cantidad de hueso producido. Aunque estos procedimientos pueden favorecer el crecimiento del tejido, es de gran importancia garantizar que la sustitución por ejemplo en este caso del silicio no altera la estabilidad térmica del material [25, 26].

A nivel biológico, la superficie bioactiva de la HA sintética cristalinizada tiene un efecto en la diferenciación de células madre; además, se ha encontrado que el crecimiento de osteoblastos en comparación con el de fibroblastos es más favorecido en materiales cerámicos debido a la absorción de proteínas específicas de unión de membrana celular que ocurre en ellos [11]. Este material se puede obtener usando precipitación acuosa y procesos de estado sólido seguido de una sinterización a 1000°C. Este procedimiento puede ser muy crítico, ya que dentro de las limitaciones que tiene la HA para ser utilizada como recubrimiento se encuentra la poca estabilidad de su composición química frente a procedimientos térmicos que se le realicen. Así por ejemplo, cuando la HA se calienta por encima de 1050 °C, comienza a aparecer una fase de β -TCP, un compuesto que posee una mayor reabsorción en el ambiente fisiológico lo cual puede afectar la estabilidad del implante [24, 27, 28]. Adicionalmente, para mejorar algunas propiedades mecánicas de los recubrimientos con HA, tales como la resistencia mecánica, se ha reforzado el material con nanotubos de carbono (CNTs), como consecuencia de esto, se obtienen compuestos con dureza, modulo elástico y resistencia interlaminar más altos comparados con las capas de HA monolíticos [29].

Otro de los fosfatos de calcio más usados en el ámbito biomédico es el Fosfato Tricálcico (TCP por su sigla en inglés Tricalcium Phosphate) cuya fórmula química es $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$. Posee propiedades

diferentes a la HA y tiende a ser degradado más rápidamente en medio fisiológico debido a su relación Ca/P de 1,5 [23]. Este material puede ser remplazado por hueso al poco tiempo de la implantación y en su proceso de degradación se liberan sales de fosfato y calcio [24]. Los TCP tienen cuatro poliformas, entre las más comunes se encuentran las formas α y β [1]. Se han sintetizado mezclas bifásicas de fosfatos de calcio, con el fin de mejorar la interacción con el componente mineral del hueso. Combinaciones entre HA y β -TCP evolucionan favorablemente bajo condiciones fisiológicas a nano-apatitas carbonatadas. Algunas de estas mezclas de HA y TCP en presentación comercial son Triosite®, MBCPTM™ y Eurocer® [1, 23, 30]. Este tipo de mezclas busca el equilibrio entre la fase más estable, hidroxiapatita, y la más reabsorbible, β -TCP, dando lugar a un compuesto que sufre una progresiva disolución en el cuerpo humano, sirviendo como punto de partida para la formación de nuevo hueso y aportando iones Ca^{2+} y PO_4^{3-} al medio local. [1, 31]. La utilización del TCP es una buena opción en casos donde se requiere la presencia del material durante los primeros meses postoperatorios con el fin de inducir la rápida aposición de hueso sobre la prótesis, con el tiempo, el material será reabsorbido por el cuerpo y será remplazado por hueso compacto producido por las células circundantes [31].

Biovidrios: Su composición es $\text{Na}_2\text{O}-\text{CaO} - \text{SiO}_2.\text{P}_2\text{O}_5$. Larry Hench ha sido uno de los grandes pioneros en el tema quien en 1967 produjo comercialmente este material y fue lanzado al mercado con el nombre de Bioglass®. A partir de esta fecha son varias las formulaciones que han surgido, pero la que ha presentado mejor unión al hueso y a tejidos duros en general ha sido la denominada 45S5 [32-34]; el diagrama de fase de equilibrio muestra un sistema eutéctico ternario como fase estructural [35].

Varios estudios han mostrado resultados promisorios en la utilización de biovidrios como material bioactivo debido a la formación de cristales de apatita carbonada biológicamente activa, la cual presenta una estructura química similar a la fase mineral del hueso que favorece la unión directa entre el tejido hospedero y el implante después de ser utilizado en implantes óseos [36-38]. En formulaciones como las de vidrio bioactivo, los niveles de silicio juegan un papel importante en cuestión de unión y formación de hueso ya que este proceso puede ser rápido cuando los niveles

de silicio están en el rango de 42-53% mientras que cuando este porcentaje está entre 54-60%, el tiempo para unirse al hueso es mayor, aproximadamente entre 2 a 4 semanas, y para porcentajes mayores del 60 % no se presenta unión directa entre el hueso y el biovidrio [1].

Cuando se implanta un vidrio bioactivo ocurre una secuencia de reacciones de interfase entre tejido y material antes de su unión. Inicialmente se forman enlaces SiOH y luego la policondensación de SiOH para producir Si-O-Si, lo cual permite la adsorción de $\text{Ca}+\text{PO}_4+\text{CO}_3$ amorfo. Al tiempo se puede comprobar la presencia de cristales de hidroxycarbonato apatita (HCA) y adsorción de restos biológicos en capas de este material; posteriormente se da la activación de macrófagos y con ello la atracción de células madre (stem cells), las cuales se diferencian en precursoras osteoblásticas iniciando el proceso de cristalización de la matriz ósea [11]. La unión del biovidrio con el tejido vivo no solo está dado por el contenido de SiO_2 , sino también por la presencia de altos niveles de Na_2O y CaO y una alta relación Ca/P entre 1 y 5 [39]. Vidrios Bioactivos de composición wt. %: SiO_2 – 40.08%, CaO – 29.1%, MgO – 8.96 %, P_2O_5 – 6.32%, CaF_2 – 5.79%, B_2O_3 – 5.16 %, y Na_2O – 4.59 % poseen modificaciones en magnesio y boro con el fin de cambiar la capacidad de mineralización y los coeficientes de expansión térmicas [38].

Estudios *in vivo* con vidrios bioactivos no han reportado toxicidad local ni sistémica, ni respuesta inflamatoria alguna; además, después de la implantación de la prótesis la unión del material con el tejido tanto duro como blando es relativamente rápida y sin que intervenga una capa fibrosa entre ellos [17, 40]. Desafortunadamente los valores de adherencia de las películas de vidrios bioactivos al titanio han sido reportados en los últimos años como muy bajos para uso seguro como recubrimiento tipo implante en aplicaciones biomédicas [38].

Con el auge de la ingeniería de tejidos la fabricación de *scaffolds* o andamios celulares para el crecimiento celular guiado, ha impulsado la formulación de nuevos biomateriales que potencien la interacción tridimensional entre las células y los sustratos en los cuales estas crecen. En este tipo de aplicaciones se han usado materiales de vidrio bioactivo con poros de tamaño controlado e interconectados [41-44].

Vidrios cerámicos Apatita-Wollastonita: Los vidrios cerámicos Apatita-Wollastonita fueron desarrollados gracias a los trabajos realizados en Japón en 1982 [45]. Este tipo de material ha sido uno de los más estudiados para el uso como sustituto óseo. Su composición básicamente es 28 wt% de oxiofluorapatita ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{O},\text{F}_2)$), 34 % de cristales de β wollastonita ($\text{CaO} \cdot \text{SiO}_2$) y 28 wt% de matriz de vidrio $\text{MgO}-\text{CaO}-\text{SiO}_2$ [1, 46]. En este material las partículas pequeñas de apatita están reforzadas eficientemente por la wollastonita presentando propiedades mecánicas elevadas para la resistencia a la flexión, resistencia a la fractura y el módulo de Young. Este material se ha utilizado en aplicaciones biomédicas como la fabricación de prótesis vertebrales y remplazo de cresta iliaca debido a que, aparte de las propiedades anteriormente mencionadas, presentan baja contracción, ausencia de componentes volátiles, buena permeabilidad, entre otras [1]. Aunque el vidrio cerámico A-W posee propiedades mecánicas muy buenas, no se puede usar bajo altas condiciones de carga tal como en prótesis de fémur, ya que su resistencia a la fractura es más baja que la del hueso cortical humano y podría fallar fácilmente [47, 48].

El vidrio cerámico A-W posee un índice de bioactividad de 3.2, mientras que el reportado para la HA densa sinterizada es 3.0 [46]. Estudios *in vitro* sobre células osteoblásticas mostraron resultados favorables para los vidrios cerámicos A-W en comparación con algunos fosfatos de calcio, al mostrar mayores niveles de producción de fosfatasa alcalina como indicador de proliferación celular [26]. Posteriormente, la bioactividad de este material fue verificada a través de la evaluación en animales, observándose un adecuado proceso de oseointegración [26]. El vidrio cerámico A-W puede ser un material activo reabsorbible cuando es usado como un material poroso. El procedimiento de degradación puede tardar varios meses [49, 50]. Existen otros productos que se han desarrollado y distribuido comercialmente, aparte de los grandes grupos de biocerámicos mencionados anteriormente. Es el caso del material llamado HAPLEX, el cual ha sido muy utilizado en implantes de oído e incluso para implantes de piso de la órbita ocular [51]. Este material se diseñó basándose en el concepto de la estructura del hueso, la cual comprende cristales minerales embebidos en una matriz de colágeno. Es un compuesto de una matriz de polietileno de alta densidad [52] con distribución homogénea de

partículas de HA a nivel micrométrico [53]. El compuesto polimérico le otorga plasticidad y el componente cerámico resistencia a la tracción y dureza [1].

Los mecanismos por los cuales algunos de los materiales anteriormente descritos hacen un proceso de disolución iónica con el fin de reabsorberse y el comportamiento que las células tienen frente a este evento han sido ampliamente investigados y aunque no son bien conocidos, se han realizado algunas aproximaciones como por ejemplo la descrita por Hoppe y colaboradores los cuales afirman que los efectos de los productos de la disolución iónica producida por vidrio bioactivos y vidrios cerámicos y aplicaciones implantológicas pueden ser controlados actualmente mediante aspectos relacionados con la formulación de los mismos, las concentraciones críticas utilizadas y el ambiente con el cual interactúa el material [54].

2.2. Técnicas de recubrimiento

La elección de una técnica adecuada para depositar el biomaterial seleccionado como recubrimiento sobre el sustrato será fundamental para el proceso de oseointegración. Actualmente existe una amplia gama de posibilidades en las que el material puede ser adherido al sustrato a través de uniones físicas, mecánicas o químicas [1, 18, 22, 55]. Sin embargo, las películas depositadas obtenidas por diferentes técnicas pueden tener diferencias entre sí en cuanto a la composición, espesor, morfología y propiedades mecánicas. Es de consideración del investigador seleccionar la más adecuada según los resultados deseados. Como recubrimiento, el espesor de la capa de cerámico bioactivo depositado es un factor muy importante, ya que a menudo la falla en los implantes se relaciona con la baja resistencia a la fricción y el corte de interfase entre el sustrato y el recubrimiento [46]. Precisamente debido a estas necesidades mecánicas los mejores resultados se obtienen con, películas delgadas con espesor de nanómetros en comparación con otras más gruesas [17, 56].

Otro aspecto crítico asociado con las técnicas empleadas para realizar recubrimientos es la utilización de altas temperaturas durante y después de la obtención del recubrimiento, lo cual puede comprometer la composición y la estructura de los materiales utilizados, existiendo también la posibilidad de afectar su comportamiento bioactivo. Sin embargo, cuando la cristalinidad o la adhesión

de un recubrimiento están comprometidos, es necesario realizar un proceso térmico para mejorar estas condiciones, lo cual aumenta costos del proceso y puede afectar el sustrato metálico [57].

A continuación se mencionan algunas de las técnicas más empleadas en el campo biomédico para el remplazo de la función ósea, al igual que sus bondades y debilidades (Fig. 2).

Proyección térmica: en esta técnica se destacan la proyección por plasma (plasma spray) y la técnica HVOF (*High Velocity Oxyfuel*). En este procedimiento el material es proyectado en forma de partículas semi-fundidas o fundidas mediante energía obtenida a partir de la combustión de gases, de un arco voltaico o de una recombinación de gases plasmógenos con una energía cinética y térmica alta provocando la unión con el sustrato. La fuerza de esta unión dependerá del procedimiento y parámetros empleados, de la composición, la preparación del blanco y el sustrato y de la temperatura antes, durante y después de la proyección [22, 58] La literatura reporta espesores hasta de 180 μm para vidrios bioactivos y vidrio cerámico A-W sobre Ti6Al4V tratados por esta técnica [46], sin embargo con la técnica HVFS por su nombre en inglés *High-Velocity Suspension Flame Spraying* se han conseguido espesores entre 1 y 2 μm en recubrimientos de vidrio bioactivo [57]; el cual también ha sido muy atractivo para este tipo de materiales ya que afectan muy poco la composición del material y su bioactividad, lo que ha sido verificado mediante la formación de una capa de apatita en la superficie después de realizar pruebas de inmersión en solución corporal simulada (SBF) [57].

Debido a su buena productividad, a los costos moderados que maneja, a la simplicidad y versatilidad de la implementación, el Plasma Spray es una técnica que cuenta con una alta difusión a nivel industrial [29]; sin embargo, no es una técnica óptima porque el recubrimiento obtenido no es completamente uniforme, y aunque el sustrato no es calentado drásticamente, el material utilizado como recubrimiento puede alcanzar elevadas temperaturas, lo cual hace que la preservación de la cristalinidad del recubrimiento pueda verse afectada, siendo crítico para las aplicaciones en el campo médico. Otra limitación de la técnica es la restricción de poder recubrir piezas con formas complejas y porosas [59, 60].

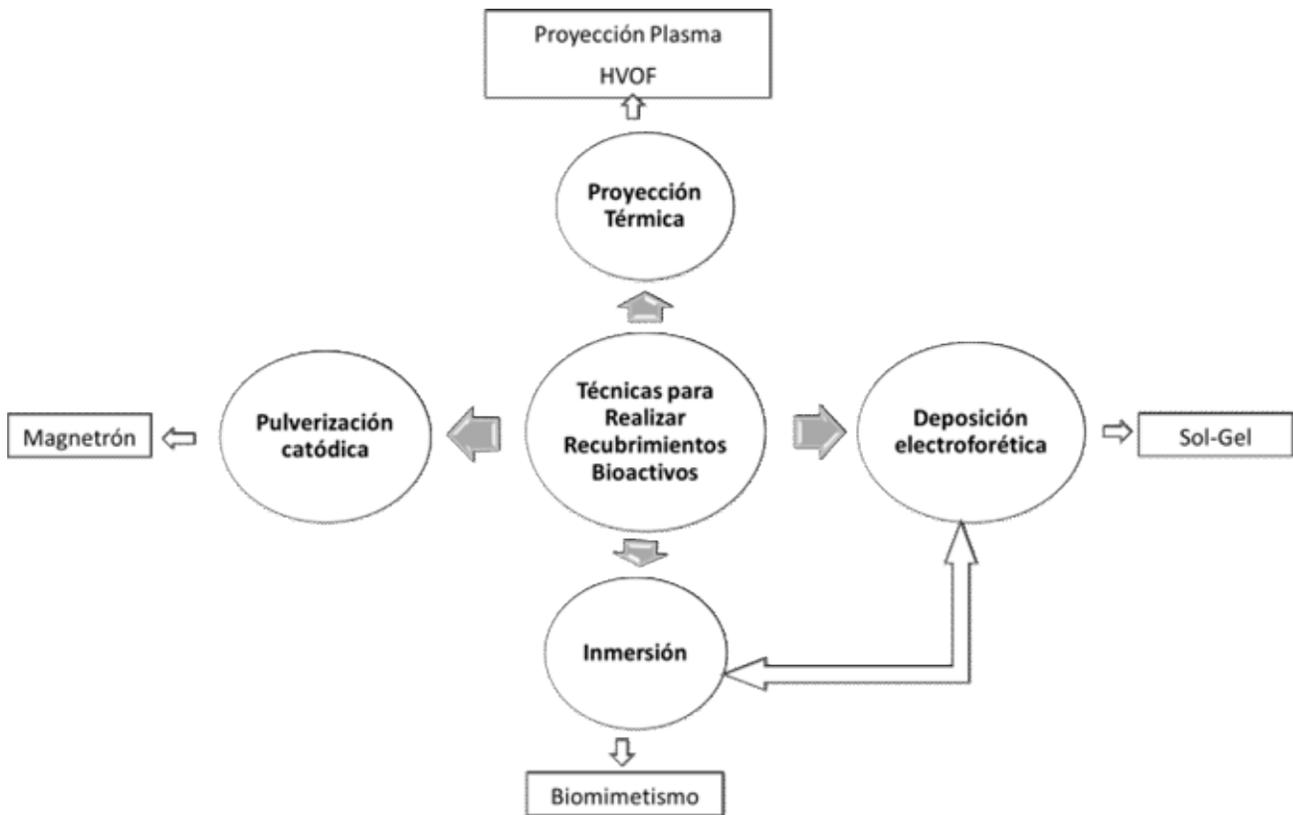


Fig. 2: Algunas técnicas convencionales para recubrir superficies con materiales bioactivos

Algunos estudios han reportado la presencia de compuestos como TCP, fosfato tetracálcico (TTCP) y fosfato de calcio amorfo en recubrimientos de HA por esta técnica, lo cual conlleva a una rápida disolución del material por el contacto con fluidos corporales [39], como consecuencia de la exposición del material a altas temperaturas. Esto puede tener implicaciones al ser utilizado *in vivo* ya que también pueden producirse pequeñas cantidades de óxido de calcio (CaO), compuesto que presenta altos niveles de toxicidad [57].

Los recubrimientos de vidrio cerámico A-W se pueden depositar de manera exitosa sobre matrices de titanio mediante ésta técnica; sin embargo, el tipo de cristales formados es determinado por el tratamiento térmico posterior, lo cual permite mejorar las propiedades mecánicas y disminuir la aparición de grietas y poros en el recubrimiento, donde es común detectar la presencia de fases cristalinas de oxiapatita y wollastonita, principalmente [46, 60].

Se deben considerar los coeficientes de expansión térmica entre los recubrimientos cerámicos y el

sustrato, ya que pueden existir tensiones residuales a nivel de interfase que luego producirán rupturas y desprendimiento del recubrimiento. Buscando un mejor comportamiento entre la interfase titanio-recubrimiento, Kou y colaboradores depositaron tres capas de diferentes espesores con mezclas de materiales. En la primera capa adicionaron titanio pulverizado con un espesor de 38.6 μm , para la segunda capa depositaron una mezcla de 33.5% de Ti y 43.9 % de HA con un espesor de 21.9 μm y en la última capa depositaron 95.8 % de HA con 8.6 μm de espesor. Este tipo de recubrimiento permitió que el cambio de material en la interfase no fuera tan drástico y así se disminuyeron las posibilidades del desprendimiento de la misma [28]. Goyenvalle y colaboradores utilizaron la misma estrategia experimental mencionada anteriormente pero usando un recubrimiento inicial de HA con un espesor de 20 μm y uno siguiente de Fosfato Tricálcico β de 30 μm conservando una proporción en la película final de 40/60 con el fin de obtener una reabsorción controlada, en donde la presencia del fosfato tricálcico β mejorará la tasa de disolución mientras que los cristales de HA soportan la precipitación de apatita biológica [31].

Pulverización catódica por magnetron (Magnetron Sputtering):

La pulverización catódica por Magnetron (*Magnetron Sputtering*), es una técnica en la cual se aplica un campo magnético transversal a los campos eléctricos durante el proceso de pulverización. Los electrones secundarios generados en el blanco no bombardean el sustrato debido a que son atrapados en trayectorias cicloidales, así la temperatura a la que se calienta el sustrato y el daño por radiación es disminuido. Durante este proceso el plasma está enfocado en un punto del blanco. En esta técnica las velocidades de deposición son más altas que en el *sputtering* tradicional, en el cual el campo magnético no existe. Este tipo de técnicas hace más efectivo el proceso de bombardeo iónico, por tanto es utilizado en el crecimiento de películas compuestas y multicapas [22, 38, 61]. La gran ventaja que presenta este mecanismo es que con él se puede tener excelente control sobre el espesor y la uniformidad del recubrimiento, además posee una óptima adherencia de la película y es un proceso versátil en automatización [38]. Se han reportado para los diferentes cerámicos de interés la utilización de esta técnica en la cual se resalta que la presión con la que el gas argón es impulsado afecta el espesor del recubrimiento: a mayor presión de gas, menores dimensiones de la película depositada. Algunos biovidrios depositados mediante esta técnica, mostraron leves cambios en la composición y en la estructura asociados a la interacción con el argón [38, 39]. Aunque en términos generales esta técnica presenta propiedades interesantes en la película depositada, ha sido poco utilizada en prótesis biomédicas para resistir cargas recubiertas con biovidrio, ya que el recubrimiento puede desprenderse fácilmente debido a diferencias en las propiedades mecánicas en la intercara; sin embargo, este aspecto ha sido mejorado mediante la formación de películas más delgadas y reforzando las uniones de los materiales con tratamientos térmicos a 550 °C [39, 62].

Deposición electroforética: La técnica de deposición electroforética (EPD) es un proceso coloidal de bajo costo que es utilizado para adherir polvos de diferentes tipos de material sobre una pieza. En esta técnica el blanco pulverizado se encuentra en suspensión en un medio líquido en presencia de un campo eléctrico DC, induciendo la migración de las partículas hacia el sustrato que posee una carga eléctrica opuesta y, consecuentemente, la formación del depósito [63].

Entre las ventajas de esta técnica se destaca la formación en corto tiempo de una película delgada y uniforme sobre el sustrato, puede procesar una amplia gama de materiales, se pueden recubrir componentes con formas complejas, genera recubrimientos de alta pureza y de diferentes espesores y es simple en instrumentación [29, 37]. Parámetros como voltaje de deposición, corriente, concentración de electrolito y tiempo son muy importantes para controlar el tamaño, la morfología y el perfil de composición de la película depositada [37].

Se ha reportado que recubrimientos de tamaño nanométrico fabricados por EDP tienen una mayor homogeneidad química, una reducción en el tamaño de los defectos y una mayor uniformidad estructural. Además, se requiere una baja temperatura de sinterización para su densificación. La deposición de recubrimientos de HA sobre piezas de Ti6Al4V mediante esta técnica permitió obtener un espesor de 10 µm gracias a la fijación de partículas pequeñas, a comparación con los obtenidos por otras técnicas como el plasma spray donde las partículas de HA tienen tamaños en el rango de 20 a 40 µm y por lo tanto el revestimiento formado es más grueso [29]. Materiales de acero inoxidable 316L recubiertos con HA por EPD exhiben una mejora en la resistencia a la corrosión en comparación a otros sin recubrir [60]. Por otro lado, la fuerza de adhesión de los especímenes recubiertos estuvieron en el rango de 6.8 a 10.7MPa, lo cual fue más alto que los valores comunes reportados en procesos de *plasma spray* [29]. Esta técnica es una buena opción para depositar partículas de pequeños tamaños de biovidrios, vidriocerámicos y en especial de HA, ya que conserva la composición del material y evita la aparición de fases degradables [60].

Técnicas de inmersión: Dentro de las técnicas de inmersión, las más difundidas son el sol- gel y la técnica de biomimetismo. Estas técnicas permiten depositar materiales de cualquier naturaleza, incluso productos orgánicos como proteínas, factores de crecimiento, moléculas de adhesión y antibióticos. La técnica sol gel se basa en la creación de un enrejado tridimensional con apariencia de gel a partir de una suspensión de partículas coloidales muy pequeñas, las cuales son llamadas sol. Los precursores para formar el sol son normalmente alcóxidos de los elementos deseados, los cuales se disuelven en solventes orgánicos y agua para llevar a la formación del gel

debido a su gelificación. Posteriormente el gel es secado o puede ser sometido a calcinación o sinterización dependiendo del material implicado. El equipo requerido para sol-gel es muy simple y los tratamientos térmicos requeridos no son tan agresivos [60, 64]. Mediante la técnica sol-gel se obtienen materiales con alta homogeneidad y pureza y pueden emplearse bajas temperaturas de sinterización, gracias a la alta reactividad del gel obtenido. Con modificaciones térmicas se pueden variar parámetros de rugosidad de la superficie, por lo general el producto final es una capa resultante densa, compacta y con una fuerte adherencia al sustrato.

Los recubrimientos con nanopartículas de vidrio bioactivo en acero inoxidable 316L permiten lograr un recubrimiento con espesor de 10 a 20 μm , mientras que la deposición de $\text{SiO}_2\text{-CaO}$ en Ti6Al4V genera películas de 300 y 1600 nm; la porosidad y rugosidad del recubrimiento puede determinarse con el precursor usado [25, 43, 65]. Al depositar nanopartículas de biovidrio por EPD, se ha observado que la película resultante tiene una estructura amorfa, por lo cual se hace necesario realizar procedimientos térmicos a 1100°C para tratar de cristalizarlo. Sin embargo, el cambio de esta fase disminuye la bioactividad del material por lo cual se recomienda hacer los tratamientos térmicos únicamente por debajo de la temperatura de cristalización [17].

Colombia no ha sido ajena al gran auge de la utilización de materiales bioactivos y la frecuencia con la cual se usan estos materiales como recubrimientos está aumentando con el tiempo. Son múltiples las razones por las cuales se realizan procesos de recubrimiento de materiales, entre ellas, disminuir procesos de corrosión en prótesis ortopédicas, facilitar y agilizar procesos de unión tejido y material y en aplicaciones asociadas con la ingeniería de tejidos en los cuales materiales bioactivos se muestran como una buena opción para la fabricación de estructuras *in vitro* donde se puedan cultivar células y finalmente ayuden a desplazar el uso de injertos y trasplantes. Los avances van desde la utilización de materiales como el cemento Portland en aplicaciones implantológicas hasta experimentar mezclas entre biovidrio, hidroxiapatita y polímeros mediante técnicas como sol-gel o electroforesis para la fabricación de scaffolds o para utilizarlos como recubrimientos de materiales metálicos [66-72].

3. CONCLUSIONES

Los recubrimientos de los materiales metálicos sirven para crear interfases en las cuales las propiedades mecánicas las brinda el metal que es más resistente mientras que el material que recubre el metal ayuda en la actividad biológica.

Los recubrimientos con materiales cerámicos como fosfatos de calcio, biovidrios y vidrios cerámicos, son una buena alternativa para mejorar procesos de osteointegración en implantes de hueso. En particular, los biovidrios y vidrios cerámicos son relativamente nuevos y han mostrado buen comportamiento en pruebas *in vitro* e *in vivo*; son muy estables en su composición química y presentan mayor índice de bioactividad en comparación con la HA. Sin embargo, pueden asociarse a fallas si se utilizan en prótesis que están sometidas a grandes fuerzas uniaxiales, como el caso de prótesis de cadera.

Actualmente se cuenta con materiales con nuevas formulaciones y productos comerciales con mezclas de materiales que tienen como objetivo mejorar la unión del recubrimiento al sustrato y al tejido biológico. A pesar de que existen varias alternativas para depositar materiales sobre una superficie, es recomendado seleccionar la más adecuada para no tener cambios en la composición y estructura del material recubierto. Entre los aspectos claves a tener en cuenta están: tamaños de la partícula, el espesor de capa depositada y el método de deposición del recubrimiento para posteriormente obtener procesos biológicos óptimos.

Los biocerámicos por ser materiales bioactivos pueden promover el crecimiento de las células y formación de hueso agilizando y mejorando los procesos de osteointegración que los metales por sí solos no logran por ser materiales inertes. En ingeniería de tejido están siendo muy utilizados como *scaffolds* ya que brindan la posibilidad de tener un andamio tridimensional con poros interconectados que permiten la comunicación celular y el crecimiento del tejido.

Algunas técnicas de recubrimiento afectan la composición del material y su cristalinidad y quizás el producto final obtenido sea diferente al inicial. Las técnicas de inmersión y por electrodeposición presentan ventajas sobre las técnicas de ionización y de proyección térmica, ya que han mostrado

mejores resultados en cuanto a pureza y buena fijación del recubrimiento sobre el sustrato; además, son procesos que involucran equipos sencillos, son relativamente rápidos y no requieren de altas temperaturas que podrían inducir cambios estructurales o presencia de compuestos indeseables. Por este motivo, pueden ser buenas alternativas para depositar materiales como la HA que son más sensibles a cambios de composición por altas temperaturas.

En los últimos años se puede apreciar que en Colombia, al igual que la tendencia mundial, el uso de materiales bioactivos está en aumento en gran parte debido a que este tipos de materiales pueden ser una opción estratégica para garantizar procesos de oseintegración mas rápidos en implantes óseos. La tendencia en las técnicas de recubrimiento actuales es buscar generar películas más delgadas a nivel micro y nanométrico con el fin de mejorar la respuesta de interfase con el sustrato. Automatización de procesos como éstos, permite mayor control de superficies homogéneas y delgadas.

Por último, a la hora de seleccionar un material y una técnica de recubrimiento no solo se debe considerar que tan permanentes son los recubrimientos para garantizar que no desaparezcan antes de que el hueso se forme sino también en el método de escalamiento y en los costos que ellos tengan para poder producir los implantes a escala industrial.

4. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] S. Best, A. Porter, E. Thian, and J. Huang, "Bioceramics: past, present and for the future," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 28, pp. 1319-1327, 2008.
- [2] J. L. Brash, "Biomaterials in Canada: The first four decades," *Biomaterials*, vol. 26, pp. 7209-7220, 2005.
- [3] B. M. Holzapfel, J. C. Reichert, J. T. Schantz, U. Gbureck, L. Rackwitz, U. Nöth, *et al.*, "How smart do biomaterials need to be?—a translational science and clinical point of view," *Advanced Drug Delivery Reviews*, 2012.
- [4] A. Sionkowska, "Current research on the blends of natural and synthetic polymers as new biomaterials: Review," *Progress in Polymer Science*, vol. 36, pp. 1254-1276, 2011.
- [5] X. Liu, P. K. Chu, and C. Ding, "Surface nano-functionalization of biomaterials," *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 70, pp. 275-302, 2010.
- [6] M. Vallet-Regí, "Evolution of bioceramics within the field of biomaterials," *Comptes Rendus Chimie*, vol. 13, pp. 174-185, 2010.
- [7] V. Sikavitsas, J. Temenoff, and A. Mikos, "Biomaterials and bone mechanotransduction," *Biomaterials*, vol. 22, pp. 2581-2593, 2001.
- [8] T. Albrektsson, G. Zarb, P. Worthington, and A. Eriksson, "The long-term efficacy of currently used dental implants: a review and proposed criteria of success," *Int J Oral Maxillofac Implants*, vol. 1, pp. 11-25, 1986.
- [9] L. Hench and E. Ethridge, "Biomaterials: An Interfacial Approach, 1982," ed: New York.
- [10] P. Brånemark, B. Hansson, R. Adell, U. Breine, J. Lindström, O. Hallen, *et al.*, "Osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. Experience from a 10-year period," *Scandinavian journal of plastic and reconstructive surgery. Supplementum*, vol. 16, p. 1, 1977.
- [11] W. Cao and L. Hench, "Bioactive materials," *Ceramics International*, vol. 22, pp. 493-507, 1996.
- [12] C. Ku, D. Pioletti, M. Browne, and P. Gregson, "Effect of different Ti-6Al-4V surface treatments on osteoblasts behaviour," *Biomaterials*, vol. 23, pp. 1447-1454, 2002.
- [13] I. Wall, N. Donos, K. Carlqvist, F. Jones, and P. Brett, "Modified titanium surfaces promote accelerated osteogenic differentiation of mesenchymal stromal cells in vitro," *Bone*, vol. 45, pp. 17-26, 2009.
- [14] H. Huang, C. Ho, T. Lee, T. Lee, K. Liao, and F. Chen, "Effect of surface roughness of ground titanium on initial cell adhesion," *Biomolecular engineering*, vol. 21, pp. 93-97, 2004.
- [15] A. Braem, B. Neirinck, J. Schrooten, O. Van der Biest, and J. Vleugels, "Biofunctionalisation of porous titanium coatings through sol-gel impregnation with a bioactive glass-ceramic," *Materials Science and Engineering: C*, 2012.
- [16] M. Nikkhah, F. Edalat, S. Manoucheri, and A. Khademhosseini, "Engineering microscale topographies to control the cell-substrate interface," *Biomaterials*, 2012.
- [17] M. Fathi and A. Doostmohammadi, "Bioactive glass nanopowder and bioglass coating for biocompatibility improvement of metallic implant," *Journal of Materials Processing Technology*, vol. 209, pp. 1385-1391, 2009.
- [18] A. Campbell, "Bioceramics for implant coatings," *Materials Today*, vol. 6, pp. 26-30, 2003.
- [19] J. Hubbell, "Bioactive biomaterials," *Current*

- opinion in biotechnology*, vol. 10, pp. 123-129, 1999.
- [20] G. Daculsi, O. Laboux, and R. Le Geros, "Outcome and perspectives in bioactive coatings: What's new, what's coming," *ITBM-RBM*, vol. 23, pp. 317-325, 2002.
- [21] J. Chevalier and L. Gremillard, "Ceramics for medical applications: a picture for the next 20 years," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 29, pp. 1245-1255, 2009.
- [22] S. Paital and N. Dahotre, "Calcium phosphate coatings for bio-implant applications: Materials, performance factors, and methodologies," *Materials Science and Engineering: R: Reports*, vol. 66, pp. 1-70, 2009.
- [23] M. Vallet-Regí and J. González-Calbet, "Calcium phosphates as substitution of bone tissues," *Progress in Solid State Chemistry*, vol. 32, pp. 1-31, 2004.
- [24] S. Dorozhkin, "Bioceramics of calcium orthophosphates," *Biomaterials*, vol. 31, pp. 1465-1485, 2010.
- [25] I. Izquierdo-Barba, F. Conde, N. Olmo, M. Lizarbe, M. Garcia, and M. Vallet-Regí, "Vitreous SiO₂-CaO coatings on Ti6Al4V alloys: Reactivity in simulated body fluid versus osteoblast cell culture," *Acta Biomaterialia*, vol. 2, pp. 445-455, 2006.
- [26] X. Liu, M. Morra, A. Carpi, and B. Li, "Bioactive calcium silicate ceramics and coatings," *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 62, pp. 526-529, 2008.
- [27] R. Gadow, A. Killinger, and N. Stiegler, "Hydroxyapatite coatings for biomedical applications deposited by different thermal spray techniques," *Surface and Coatings Technology*, 2010.
- [28] M. Kou, T. Toda, and O. Fukumasa, "Production of fine hydroxyapatite films using the well-controlled thermal plasma," *Surface and Coatings Technology*, vol. 202, pp. 5753-5756, 2008.
- [29] C. Kwok, P. Wong, F. Cheng, and H. Man, "Characterization and corrosion behavior of hydroxyapatite coatings on Ti6Al4V fabricated by electrophoretic deposition," *Applied Surface Science*, vol. 255, pp. 6736-6744, 2009.
- [30] J. Van der Stok, E. Van Lieshout, Y. El-Massoudi, G. Van Kralingen, and P. Patka, "Bone substitutes in the Netherlands—a systematic literature review," *Acta Biomaterialia*, 2010.
- [31] E. Goyenvalle, E. Aguado, J. Nguyen, N. Passuti, L. Le Guehennec, P. Layrolle, *et al.*, "Osteointegration of femoral stem prostheses with a bilayered calcium phosphate coating," *Biomaterials*, vol. 27, pp. 1119-1128, 2006.
- [32] J. Qian, Y. Kang, Z. Wei, and W. Zhang, "Fabrication and characterization of biomorphic 45S5 bioglass scaffold from sugarcane," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 29, pp. 1361-1364, 2009.
- [33] D. U. Tulyaganov, M. E. Makhkamov, A. Urazbaev, A. Goel, and J. M. F. Ferreira, "Synthesis, processing and characterization of a bioactive glass composition for bone regeneration," *Ceramics International*, 2012.
- [34] J. R. Jones, "Review of bioactive glass—from Hench to hybrids," *Acta Biomaterialia*, 2012.
- [35] L. Hench and O. Andersson, "Bioactive glass coatings," *An Introduction to bioceramics*, pp. 239–260. 1993
- [36] T. Kokubo, H. Kim, and M. Kawashita, "Novel bioactive materials with different mechanical properties," *Biomaterials*, vol. 24, pp. 2161-2175, 2003.
- [37] D. Stojanovic, B. Jokic, D. Veljovic, R. Petrovic, P. Uskokovic, and D. Janackovic, "Bioactive glass-apatite composite coating for titanium implant synthesized by electrophoretic deposition," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 27, pp. 1595-1599, 2007.
- [38] G. Stan, D. Marcov, I. Pasuk, F. Miculescu, S. Pina, D. Tulyaganov, *et al.*, "Bioactive glass thin films deposited by magnetron sputtering technique: The role of working pressure," *Applied Surface Science*, 2010.
- [39] G. Stan, C. Morosanu, D. Marcov, I. Pasuk, F. Miculescu, and G. Reumont, "Effect of annealing upon the structure and adhesion properties of sputtered bio-glass/titanium coatings," *Applied Surface Science*, vol. 255, pp. 9132-9138, 2009.
- [40] V. Stanic, N. Nicoli Aldini, M. Fini, G. Giavaresi, R. Giardino, A. Krajewski, *et al.*, "Osteointegration of bioactive glass-coated zirconia in healthy bone: an in vivo evaluation," *Biomaterials*, vol. 23, pp. 3833-3841, 2002.
- [41] Q. Fu, E. Saiz, M. N. Rahaman, and A. P. Tomsia, "Bioactive glass scaffolds for bone tissue engineering: State of the art and future perspectives," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 31, pp. 1245-1256, 2011.
- [42] C. Wu, Y. Zhou, M. Xu, P. Han, L. Chen, J. Chang, *et al.*, "Copper-containing mesoporous bioactive glass scaffolds with multifunctional properties of angiogenesis capacity, osteostimulation and antibacterial activity," *Biomaterials*, 2012.
- [43] A. M. El-Kady, A. F. Ali, and M. M. Farag, "Development, characterization, and "in vitro" bioactivity studies of sol–gel bioactive glass/poly (I-

- lactide) nanocomposite scaffolds," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 30, pp. 120-131, 2010.
- [44] M. N. Rahaman, D. E. Day, B. Sonny Bal, Q. Fu, S. B. Jung, L. F. Bonewald, *et al.*, "Bioactive glass in tissue engineering," *Acta biomaterialia*, vol. 7, pp. 2355-2373, 2011.
- [45] T. Kokubo, S. Ito, M. Shigematsu, S. Sakka, and T. Yamamuro, "Mechanical properties of a new type of apatite-containing glass-ceramic for prosthetic application," *Journal of Materials Science*, vol. 20, pp. 2001-2004, 1985.
- [46] V. Cannillo, F. Pierli, S. Sampath, and C. Siligardi, "Thermal and physical characterisation of apatite/wollastonite bioactive glass-ceramics," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 29, pp. 611-619, 2009.
- [47] T. Kokubo, T. Matsushita, H. Takadama, and T. Kizuki, "Development of bioactive materials based on surface chemistry," *Journal of the European ceramic society*, vol. 29, pp. 1267-1274, 2009.
- [48] M. Magallanes-Perdomo, Z. B. Luklinska, A. H. De Aza, R. G. Carrodeguas, S. De Aza, and P. Pena, "Bone-like forming ability of apatite-wollastonite glass ceramic," *Journal of the European Ceramic Society*, vol. 31, pp. 1549-1561, 2011.
- [49] H. Fujita, H. Iida, K. Ido, Y. Matsuda, M. Oka, and T. Nakamura, "Porous apatite-wollastonite glass-ceramic as an intramedullary plug," *The Journal of bone and joint surgery. British volume*, vol. 82, p. 614, 2000.
- [50] H. Teramoto, A. Kawai, S. Sugihara, A. Yoshida, and H. Inoue, "Resorption of apatite-wollastonite containing glass-ceramic and beta-tricalcium phosphate in vivo," *Acta medica Okayama*, vol. 59, p. 201, 2005.
- [51] F. Baino, "Biomaterials and implants for orbital floor repair," *Acta Biomaterialia*, vol. 7, pp. 3248-3266, 2011.
- [52] A. M. Deliormanlı and M. N. Rahaman, "Direct-write assembly of silicate and borate bioactive glass scaffolds for bone repair," *Journal of the European Ceramic Society*, 2012.
- [53] Z. Y. Wu, R. G. Hill, S. Yue, D. Nightingale, P. D. Lee, and J. R. Jones, "Melt-derived bioactive glass scaffolds produced by a gel-cast foaming technique," *Acta Biomaterialia*, vol. 7, pp. 1807-1816, 2011.
- [54] A. Hoppe, N. S. Güldal, and A. R. Boccaccini, "A review of the biological response to ionic dissolution products from bioactive glasses and glass-ceramics," *Biomaterials*, vol. 32, pp. 2757-2774, 2011.
- [55] J. Gomez-Vega, E. Saiz, A. Tomsia, T. Oku, K. Suganuma, G. Marshall, *et al.*, "Novel bioactive functionally graded coatings on Ti6Al4V," *Adv Mater*, vol. 12, pp. 894-8, 2000.
- [56] M. Charlotte Schausten, D. Meng, R. Telle, and A. Boccaccini, "Electrophoretic deposition of carbon nanotubes and bioactive glass particles for bioactive composite coatings," *Ceramics International*, vol. 36, pp. 307-312, 2010.
- [57] G. Bolelli, V. Cannillo, R. Gadov, A. Killinger, L. Lusvarghi, A. Sola, *et al.*, "Microstructure and in-vitro behaviour of a novel High Velocity Suspension Flame Sprayed (HVSFS) bioactive glass coating," *Surface and Coatings Technology*, 2010.
- [58] A. Díaz, E. Abellán, and R. Puchol, "Recubrimientos cerámicos bioactivos sobre superficies metálicas en implantes," *Rev.fac.ing.univ. Antioquia* vol. 37, pp. pp. 129-140, 2006.
- [59] S. Martorana, A. Fedele, M. Mazzocchi, and A. Bellosi, "Surface coatings of bioactive glasses on high strength ceramic composites," *Applied Surface Science*, vol. 255, pp. 6679-6685, 2009.
- [60] O. Yildirim, B. Aksakal, H. Celik, Y. Vangolu, and A. Okur, "An investigation of the effects of hydroxyapatite coatings on the fixation strength of cortical screws," *Medical engineering & physics*, vol. 27, pp. 221-228, 2005.
- [61] P. Kelly and R. Arnell, "Magnetron sputtering: a review of recent developments and applications," *Vacuum*, vol. 56, pp. 159-172, 2000.
- [62] C. Besleaga, G. E. Stan, A. C. Galca, L. Ion, and S. Antohe, "Double layer structure of ZnO thin films deposited by RF-magnetron sputtering on glass substrate," *Applied Surface Science*, 2012.
- [63] A. Boccaccini, S. Keim, R. Ma, Y. Li, and I. Zhitomirsky, "Electrophoretic deposition of biomaterials," *Journal of The Royal Society Interface*, vol. 7, p. S581, 2010.
- [64] F. Bakan, O. Laçin, and H. Sarac, "A novel low temperature sol-gel synthesis process for thermally stable nano crystalline hydroxyapatite," *Powder Technology*, 2012.
- [65] Z. Hong, A. Liu, L. Chen, X. Chen, and X. Jing, "Preparation of bioactive glass ceramic nanoparticles by combination of sol-gel and coprecipitation method," *Journal of non-crystalline solids*, vol. 355, pp. 368-372, 2009.
- [66] C. Garcia, S. Cere, and A. Duran, "Bioactive coatings prepared by sol-gel on stainless steel 316L," *Journal of non-crystalline solids*, vol.

348, pp. 218-224, 2004.

[67] C. Garcia, S. Cere, and A. Duran, "Bioactive coatings deposited on titanium alloys," *Journal of non-crystalline solids*, vol. 352, pp. 3488-3495, 2006.

[68] C. García, S. Ceré, and A. Durán, "Recubrimientos bioactivos sobre aleaciones de titanio depositados por la técnica sol-gel," *Revista Facultad de Ingeniería*, vol. 37, pp. 129-140, 2006.

[69] J. Ballarre, R. Seltzer, E. Mendoza, J. C. Orellano, Y. W. Mai, C. García, *et al.*, "Morphologic and nanomechanical characterization of bone tissue growth around bioactive sol-gel coatings containing wollastonite particles applied on stainless steel implants," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 31, pp. 545-552, 2011.

[70] E. J. Mendoza, L. A. Zamora, and G. Vargas, "Influencia del contenido de Óxido de Magnesio y del Tratamiento Térmico en la disolución de Ca^{+2} de un material cerámico bioactivo del tipo $31SiO_2-11P_2O_5-(58-x)CaO-xMgO$," *Dyna (Medellín)*, pp. 167-173, 2006.

[71] D. Gallego, N. Higuera, F. Garcia, N. Ferrell, and D. J. Hansford, "Bioactive coatings on Portland cement substrates: Surface precipitation of apatite-like crystals," *Materials Science and Engineering: C*, vol. 28, pp. 347-352, 2008.

[72] H. A. Estupiñán, D Y. Peña B, C. Vásquez, D. Laverde, L. A Lozano Urbina, J.C Jaimes. "Efecto de la adición de biovidrio e hidroxiapatita en ácido poli-L-láctico sobre la adsorción superficial de fosfatos", *AVANCES Investigación en Ingeniería* vol. 12, pp. 33-42, 2010.