

Síntesis y caracterización de cementos de fosfatos de calcio basados en fosfato tricalcico beta y dicalcio fosfato

Resumen

En este trabajo se reporta la síntesis y caracterización de un cemento de fosfatos de calcio (CPC) consistente en mezclas de fosfato tricálcico beta, dicalcio fosfato, ácido ortofosfórico y agua, desarrollado para eventuales aplicaciones biomédicas. El cemento fue caracterizado por medio de una variedad de técnicas que incluyeron DRX, FTIR y estudios termométricos. Los tiempos de fraguado, la resistencia a compresión, el pH y la variación de masa durante el fraguado también se midieron. El producto principal de fraguado fue la brushita. Sin embargo hay indicaciones de que rápidamente se transforma en monetita. La evolución de la temperatura del cemento es seguida muy de cerca por la pérdida de masa durante el fraguado pero ésta prosigue más allá del punto en que el cemento alcanza la temperatura ambiente. El pH fue sólo ligeramente ácido y la resistencia fue similar a la del hueso trabecular, como es usual en este tipo de cementos.

Palabras clave: Calcium phosphate cements, brushite cements, thermometry.

Introducción

Un cemento de fosfatos de calcio (CPC) se puede definir como un polvo que al ser mezclado con agua o con una solución acuosa apropiada da lugar a una pasta que endurece progresivamente debido a la precipitación, crecimiento y entrecruzamiento de cristales de uno o más fosfatos de calcio. Debido a su facilidad de moldeo en el sitio de operación y, en muchos casos a la inyectabilidad, los cementos de fosfatos de calcio son materiales atractivos para aplicaciones en odontología y traumatología, para la reparación de estructuras óseas o dentales, y para dispositivos de liberación controlada de medicamentos.

Por la naturaleza misma de los procesos que experimentan, a estos materiales les son pertinentes los diagramas de solubilidad de los fosfatos de calcio en el sistema $\text{Ca}(\text{OH})_2\text{-H}_3\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$, los cuales revelan la existencia de numerosos puntos singulares. Una lista completa puede verse por ejemplo en (Fernández, 1999). Dicha lista, relativamente extensa, deja entrever una gran cantidad de posibles desarrollos tecnológicos de los CPCs dado que, como se sabe, la posición de los puntos singulares es de importancia fundamental para predecir el comportamiento en equilibrio de los fosfatos de calcio cuyas isoterms se interceptan.

Un ejemplo es el de la combinación de fosfato tricálcico beta con dicalcio fosfato o monetita, que no ha sido desarrollada plenamente, a pesar de que ya se han

hecho algunos trabajos (Bermúdez, 2001), de acuerdo con los cuales la mezcla de β -TCP con monetita y ácido fosfórico fragua dando brushita como producto mayoritario.

Este sistema (β -TCP - DCP - $H_3PO_4(ac)$) comparte de manera general las características de los cementos de brushita, pero también sus desventajas, como las bajas resistencias mecánicas y los tiempos de fraguado cortos. Sin embargo es un sistema interesante desde el punto de vista fisicoquímico y es susceptible de ser mejorado sustancialmente para aplicaciones biomédicas. Un mayor conocimiento de estos cementos puede ayudar en esa dirección. Así, el presente trabajo fue llevado a cabo con el propósito de allegar información sobre las propiedades fisicoquímicas de los cementos consistentes en la mezcla de β -TCP con DCP y ácido fosfórico.

Materiales y Métodos

Materiales

- Ácido (orto)fosfórico (H_3PO_4) (Carlo Erba, 85%, para análisis)
- Agua potable microfiltrada
- Carbonato de calcio ($CaCO_3$) (Merck, precipitado, para análisis)
- Dicalcio fosfato anhidro o monetita (DCP) $CaHPO_4$ (J.T. Baker, reactivo)
- Fosfato tricálcico beta, (β -TCP) $\beta-Ca_3(PO_4)_2$, sintetizado por reacción en estado sólido de $CaCO_3$ y $CaHPO_4$. Para detalles sobre el procedimiento empleado y otros aspectos del presente trabajo se puede consultar la referencia (Torres, 2007).

Por comparación algunos de los experimentos se hicieron con β -TCP obtenido por calcinación de hidroxiapatita deficiente en calcio según la referencia (Leal; Motisuke; Lambert, 2004) el cual se denominó β -TCP-Campinas.

Métodos

Preparación del cemento

El polvo se preparó mezclando manualmente en mortero el β -TCP y el DCP en proporciones variables de Ca/P. El líquido consistía en una solución acuosa de ácido fosfórico de concentración (ca) variable. El polvo y el líquido se mezclaban en proporción L/P (líquido/polvo, mL/g) variable. La Tabla 1 resume las condiciones experimentales.

Ca/P	[H_3PO_4] (%)	L/P (mL/g)
1.0-1.2-1.33-1.4-1.5	15-20	0.5-0.6-0.7

Tabla 1. Resumen del diseño experimental

Medida del tiempo de fraguado

Una vez preparada la mezcla en la relación Ca/P y L/P escogidas, con la concentración de ácido seleccionada, se depositaba en un anillo y se determinaban los tiempos de fraguado inicial (I) y final (F), por el método de las agujas de Gilmore como es descrito en la referencia (Torres, 2007).

Medida del pH

Trozos de cemento fraguado, enteros o molidos a mano en mortero de ágata, eran colocados en aproximadamente 50 mL de agua y se medía el pH de la mezcla resultante, inmediatamente después del fraguado y a intervalos regulares de tiempo hasta uno o varios días después.

Caracterización de los productos fraguados

La identificación de fases se hizo por medio de difracción de rayos X (DRX), generalmente en el rango de $20^\circ \leq 2\theta \leq 60^\circ$. La determinación de grupos funcionales se hizo por medio de espectroscopia infrarroja de transformada de Fourier (FT-IR) sobre pastillas del material preparado con KBr en un espectrómetro Thermo Nicole, Modelo IR 200, de Thermo Electron Corporation.

La resistencia mecánica se midió por medio de la compresión no confinada de cilindros de 12 mm de altura por 6 de diámetro. También se midieron y registraron las variaciones de temperatura durante el fraguado de los cementos, para lo cual se hizo el montaje esquematizado en la Fig. 1 La pasta de cemento se colocaba en el anillo; como sensor transductor se utilizó una termocupla tipo K.

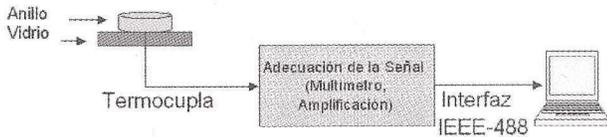


Fig.1 Diagrama esquemático del montaje experimental para las medidas termométricas

Después de amplificada la señal, ésta era recogida por un multímetro digital PM2535 de Philips, el cual se comunicaba con el computador a través de la interfaz de comunicación IEC-625/IEEE-488. Para la presentación de los datos se elaboró un programa en el lenguaje de programación gráfica LabView. Ver una descripción detallada en la referencia (Torres, 2007):

El montaje hecho para el estudio termométrico consistente en el circuito eléctrico, el cemento y la termocupla se colocaban en un recipiente de icopor, que se mantenía cerrado durante el experimento con el fin de minimizar el ruido captado por el sistema y limitar la interacción del sistema en estudio con el exterior.

Con ayuda de una balanza analítica (precisión 0.0001 g) se hizo seguimiento de la pérdida de masa de los cementos, en condiciones de temperatura y humedad relativa ambiental, desde el momento en que eran preparados, hasta que alcanzaban masa constante.

Resultados y discusión

Naturaleza de los productos de fraguado

Por trabajos anteriores (Bermúdez, 2001) se sabía que los cementos del sistema β -TCP + DCP + $H_3PO_4(ac)$ tenían la brushita como producto

principal de fraguado, acompañado de una cierta cantidad de monetita, independientemente de la presencia de aditivos como hidroxiapatita, vidrio o titanato de bario, relación molar Ca/P del polvo de partida, o del método de síntesis del β -TCP. Resultados similares eran de esperarse en el presente trabajo. Para comprobarlo se hizo difracción de rayos X al cemento de composición Ca/P = 1.33, preparado a ca = 20% y relación L/P = 0.6. Sorpresivamente se encontró que el producto fraguado consistía exclusivamente de monetita, sin rastros de brushita, resultado que sugería una transformación del dicalcio fosfato dihidratado en dicalcio fosfato anhidro durante el tiempo (2 meses) que estuvo almacenada la muestra antes de obtenerse el difractograma. De hecho tal transformación es posible bajo almacenamiento y es en realidad una tendencia de la brushita (Kumta; Sfeir; Lee; Olton; Choi, 2005). Para confirmar si esto era lo que había ocurrido se prepararon nuevas muestras de cemento y se sumergieron en acetona por un tiempo de 30 minutos, contados desde el momento en que las muestras completaron una, seis y veinticuatro horas después de preparadas con el fin de congelar las reacciones; se les tomó infrarrojos y se compararon con muestras que tenían varios días de preparadas. Los resultados se presentan en la Fig. 2.

Al comparar los espectros de Fig. 2 con los de la brushita y de la monetita (Farmer, 1974) resulta evidente una transformación progresiva de la brushita en monetita. Tanto el dicalcio fosfato anhidro como el dihidratado tienen cuatro picos distintivos correspondientes a estiramientos PO/PO(H) en números de onda comparables, entre 1150 y 870 cm^{-1} , pero cuatro picos entre 3000 y 3600 cm^{-1} (estiramientos OH) y uno alrededor de 1650 (flexión en la molécula de agua) están presentes en el espectro de la brushita pero no en el de la monetita (Hofmann; Young; Gbureck; Nazhat; Barralet, 2006). La comparación de los espectros obtenidos nos permite fijar la transformación del cemento fraguado, de brushita a monetita en un tiempo aproximado de un mes, en condiciones de almacenamiento a temperatura y humedad relativa ambientales.

Tiempos de fraguado (TF)

Las formulaciones con $Ca/P = 1.0$ y 1.2 no fraguaron excepto a concentraciones muy altas de ácido, inconvenientes en el trabajo con materiales para uso biomédico. Por ejemplo, el DCP ($Ca/P=1$) fraguaba bajo mezcla con ácido al 85%, pero no a concentraciones del 20% o menores. Lo anterior, junto con el hecho de que el material endurecido tenía resistencia mecánica extremadamente baja hizo que estas formulaciones se excluyeran de estudios más detallados.

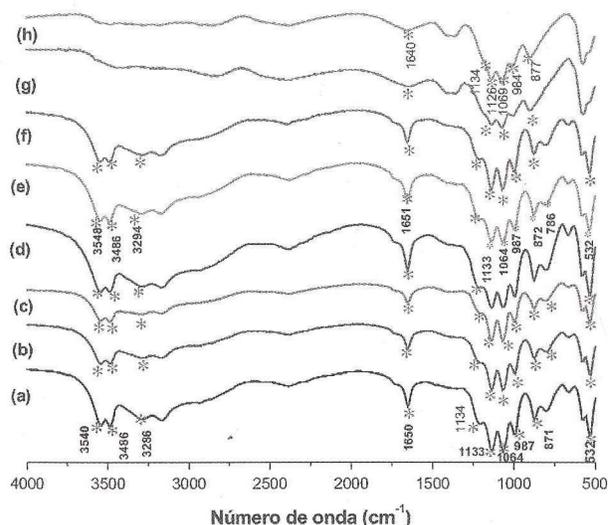


Fig. 2 Infrarrojos de CPC obtenidos en diferentes tiempos después de su preparación: (a) 1 hora, (b) 6 horas, (c) 24 horas, (d) 6 días, (e) 14 días, (f) 17 días (g) 30 días, (h) 40 días.

Los tiempos de fraguado, dependiendo de las relaciones Ca/P , L/P y de la concentración del ácido empleado oscilaron entre 0.5 y 18 minutos. En general se hicieron las mismas observaciones que se han reportado en la literatura para otros cementos: que los tiempos finales de fraguado aumentan cuando disminuye la relación Ca/P y la concentración de ácido. Sin embargo a medida que aumentan Ca/P o la concentración de ácido la tendencia es menos clara y algunos resultados tienden a entremezclarse. Por otra parte se encontró que el tiempo de fraguado aumenta a medida que aumenta la relación líquido / polvo. Esto indica que el tiempo final de fraguado de este tipo de cementos no puede regularse con el control

exclusivo sobre alguna de las variables y hay que considerar la posibilidad de interacción entre ellas.

Se encontró además que el tipo de agua influía en los resultados: agua destilada producía el mismo efecto de reducción del tiempo de fraguado que una mayor concentración de ácido, en comparación con el agua microfiltrada. Esto podría explicarse por el hecho de que el agua destilada es ácida (pH típicamente 5.5) mientras que el agua de llave o microfiltrada es neutra.

También se observó que con frecuencia las partes superior e inferior de la pasta fraguaban a tiempos diferentes. Una explicación para este comportamiento podría ser la siguiente: la superficie superior queda en contacto con el aire, lo cual facilita una inmediata pérdida de agua en comparación con el volumen total y en especial con la parte inferior del material; además, dicha superficie normalmente tiene que ser aplanada con espátula ya que el cemento no es líquido cuando se deposita en el anillo en el cual se mide su TF; este procedimiento retira agua adicional de la superficie; si además hay que presionar el cemento (“tacarlo”) para llenar el anillo, se expulsa agua, con lo cual se altera la relación L/P y se termina con diferentes tiempos de fraguado.

Sobre este comportamiento no se encontraron referencias en la literatura, y puede añadirse a la lista de objeciones al método de medida de tiempos de fraguado con base en técnicas de indentación.

En general los tiempos de fraguado fueron muy cortos respecto a los reportados por otros autores para los cementos de brushita. Ese factor hacía que el cemento no fuera muy trabajable, lo cual se evidenciaba por la dificultad para la conformación de la pasta, con el resultado a su vez de una gran dificultad para obtener condiciones y tiempos de fraguado reproducibles. Se pudo observar que una alta humedad relativa ambiental favorecía la trabajabilidad del cemento pero no se pudo establecer con claridad su posible influencia sobre los tiempos de fraguado.

También se tiene el inconveniente que la mezcla fragua por partes, es decir al hacer reposar la aguja

en la pasta, algunas partes muestran fraguado mientras que otras en la misma pasta no. La trabajabilidad mejora cuando la mezcla se hace con mayor velocidad y fuerza por parte del investigador, pero los malos resultados del ensayo se corroboraron por la baja resistencia mecánica de las pastillas, que se sentían granulosas al tacto y se desmoronaban con facilidad.

Por último, se encontró que el método empleado para sintetizar el fosfato tricálcico también influía en los tiempos de fraguado. Por ejemplo, para el cemento preparado con el β -TCP que se denominó TCP-Campinas en la sección Materiales y Métodos, se midió un tiempo final de fraguado de 3'45", mientras que para otro preparado con el TCP sintetizado en nuestro laboratorio (TCP1) se midió 1'10". La razón de esa diferencia seguramente radica en que los distintos métodos de preparación dan lugar a fosfato tricálcico con diferentes tipos de impurezas. De hecho, el TCP Campinas contenía pirofosfato de calcio, mientras que el TCP1 contenía hidroxiapatita y óxido de calcio como impurezas (Torres, 2007).

Estudio termométrico

Las reacciones de fraguado de los cementos estudiados son altamente exotérmicas. La Fig. 3 ilustra el aspecto típico de las curvas termométricas obtenidas.

Se pueden observar dos picos, el segundo generalmente más alto que el primero y que representa la temperatura máxima alcanzada durante el proceso. Dichas temperaturas resultan mayores para los cementos con mayor Ca/P y mayor concentración de ácido. También se observa que aun las formulaciones que no fraguan, es decir, aquellas con Ca/P = 1.0 o 1.2, también experimentan reacciones exotérmicas, lo que indica que para ellas también debe ocurrir algún tipo de disolución y precipitación de cristales de fosfatos de calcio, que no llegan a crecer suficientemente como para garantizar el endurecimiento de la pasta de cemento.

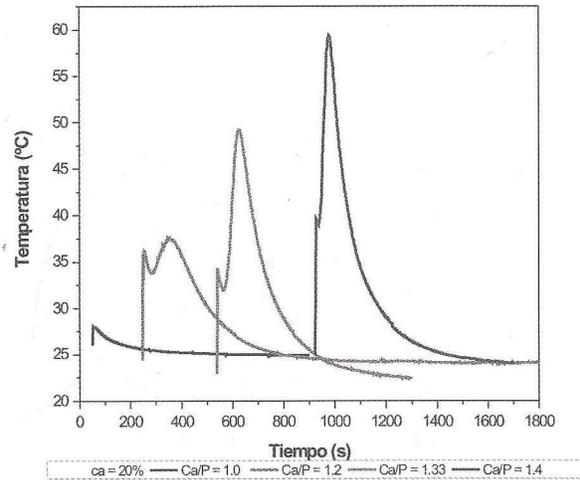


Fig. 3 Ejemplos de las curvas termométricas obtenidas. Las curvas se han desplazado en el eje del tiempo para facilitar la comparación

La diferencia entre las temperatura máxima y la del primer pico ($T_{\text{máx}} - T_1$) es mayor para las Ca altas, cuando alcanza hasta los 20 °C para Ca/P = 1.5 y 1.4. Al disminuir la Ca también disminuye esa diferencia; con valores similares para las distintas composiciones. De lo anterior se excluyen aquellas que tienen Ca/P baja (1.0 o 1.2). En ellas los dos picos son prácticamente de la misma altura y en ocasiones no hay diferencia entre ellos.

Otro resultado que se puede considerar importante es que la temperatura del cemento disminuye hasta situarse por debajo de la temperatura ambiente, en un valor que oscila entre uno y dos grados.

Un resultado similar fue obtenido por Oh et al. (Choi; Kim, 2005) para un cemento de -TCP y MCPM con granos densos de -TCP. Los autores registraron el aumento de temperatura a partir de un “cero”, presumiblemente la temperatura ambiente, y el enfriamiento del material hasta por debajo de ese cero, pero no mencionaron el hecho ni adelantaron ninguna explicación del mismo en el trabajo citado. Para obtener una explicación debe hacerse un estudio fisicoquímico completo del fenómeno, para lo cual debe disponerse de mediciones detalladas de pH en el interior de la pasta de cemento, para determinar las especies que se nuclean y precipitan en cada instante.

Las temperaturas alcanzadas por la mayoría de las formulaciones estudiadas se pueden considerar lesivas para las células y tejidos, o para medicamentos que sean sensibles al calor, lo cual podría limitar las aplicaciones biomédicas de este tipo de cemento. Sin embargo las temperaturas máximas son alcanzadas en el término de 3 a 4 minutos desde su preparación, y decaen rápidamente a temperatura corporal, en uno o dos minutos más, según se desprende del análisis de las gráficas. Si comparamos con el cemento de polimetil metacrilato (PMMA), cuya temperatura puede alcanzar los 100 °C en un ambiente adiabático y se enfría lentamente, el presente material no debe causar daños severos al tejido vivo bajo implantación.

Para más detalles sobre la interpretación del estudio termométrico se pueden consultar la referencia (Brown; Fulmer, 1991).

Pérdida de masa

La pérdida de masa se debe a la evaporación de agua por parte del cemento durante el fraguado e incluso mucho tiempo después. El volumen ocupado por el agua liberada se convierte en porosidad o es llenado (parcial o totalmente) por cristales en crecimiento. El porcentaje de masa perdida se vio influido por las relaciones Ca/P, L/P, y la concentración de ácido (ca).

La pérdida de masa disminuye a medida que aumenta la relación molar Ca/P. Esto implica que la porosidad de los cuerpos fraguados disminuye para composiciones de Ca/P más altas pero no hay estudios básicos que expliquen este comportamiento. La pérdida de masa, y por consiguiente la porosidad, aumentan con L/P, tal como era de esperarse ya que es bien sabido que cementos con una mayor proporción de líquido son más porosos.

Para las composiciones con Ca/P 1.2 y 1.33 el aumento de la concentración de ácido va acompañado de aumento en la pérdida de masa y por lo tanto de porosidad, pero dicha tendencia se invierte para Ca/P = 1.4. Este comportamiento tampoco cuenta con estudios básicos pero debe

estar relacionado con la evolución del pH de la pasta del cemento a medida que ocurren las reacciones de fraguado.

La Fig. 4 muestra de manera simultánea la variación de la masa y la temperatura en un cemento típico que tuvo una masa inicial de 0.8282 g; alcanzó el primer pico de temperatura (34 °C), a los 41 s y la temperatura máxima (49 °C) a los 2 min; la masa en ese momento era 0.8211 g y la disminución representó el 0.86 % de la masa inicial. Se observa que la evolución de temperatura del cemento es seguida muy de cerca por la pérdida de masa (evaporación de agua), lo cual sugiere que este es el principal mecanismo de enfriamiento del sistema. Dicho proceso entonces no es pasivo, sino activo y la fuerza conductora primaria debe ser el ritmo de ocurrencia de las reacciones de fraguado.

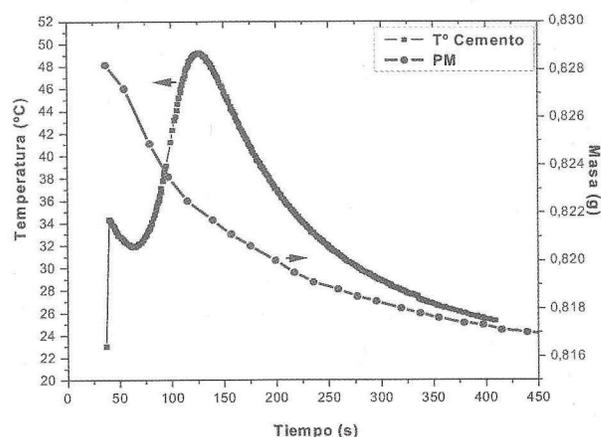


Fig. 4 Comparación entre las variaciones de temperatura y masa para el cemento de composición Ca/P = 1.33, ca = 20% y L/P = 0.6.

El enfriamiento continuado del sistema, por efecto de la evaporación de agua merced a la energía que toma de la exotermia de la pasta de cemento podría hacer que su temperatura bajara por debajo de la ambiente, que en todo caso es medida en puntos alejados del cemento, mientras que la del sistema es medida en la parte central de la pasta.

Sin embargo este modelo puede ser discutible y deben hacerse estudios más detallados con el fin de descartar una posible explicación alternativa: que el proceso exotérmico sea seguido por uno de

endotérmico, posiblemente de conformación de nuevas especies en el seno de la disolución remanente en la pasta.

Propiedades mecánicas

Los resultados del ensayo de compresión se exponen en la Tabla 2. Estos valores promedios corresponden a probetas libres de defectos. Se observa que las formulaciones con mayor Ca/P, mayor concentración de ácido y menor relación L/p son más resistentes. Teniendo en cuenta que la porosidad es un factor determinante de la resistencia de las cerámicas y los cementos, lo anterior significa que las formulaciones con mayor Ca/P, mayor concentración de ácido y menor relación L/p son menos porosas. Esto está de acuerdo con los resultados de pérdida de masa que se expusieron en el numeral anterior, excepto para la formulación con Ca/P=1.4, lo cual sugiere que para relaciones con Ca/P alto debe tener más influencia la relación líquido/polvo. Los mejores valores de resistencia a compresión corresponden a relaciones Ca/P = 1.4, L/P = 0.6 y 20% de concentración de ácido fosfórico. Es de anotar que las formulaciones con Ca/P fraguan muy rápido y dan lugar a probetas con muchos defectos que tienen resistencias menores que para las otras composiciones.

Ca/P	[H ₃ PO ₄] (%)	L/P	Promedio Resistencia (MPa)
1.33	15	0.6	12.59
1.33	15	0.7	12.42
1.33	20	0.6	13.76
1.4	15	0.7	13.80
1.4	20	0.7	15.38
1.4	20	0.6	17.27

Tabla 2. Valores de resistencia a compresión para los CPC's estudiados.

Los valores en la Tabla 2 fueron mayores que para el sistema β-TCP + DCP + H₃PO₄(ac) [2, 3, 4], del que se habló en la introducción: Para las formulaciones sin vidrio se obtuvieron valores de resistencia a compresión entre 4 y 6 MPa, mientras que en el presente trabajo llegaron hasta 17 MPa. Aun así estos valores tienen que considerarse bajos, insuficientes para aplicaciones estructurales; sin embargo están dentro del rango de la resistencia del hueso trabecular y pueden ser útiles en sistemas de liberación de medicamentos y en situaciones que no demanden soporte de esfuerzos mecánicos importantes.

pH

Para el caso del presente trabajo se puede apreciar que los valores mínimos de pH que se alcanzan a obtener son de 6.40, seguimiento realizado durante varios días, y hasta dos meses consecutivos en algunos casos. Se observaron cambios de pH de pastas de cemento fraguado, enteras y molidas. Los cambios más importantes se dieron siempre al comienzo de la toma de datos del pH, es decir, durante los primeros minutos de observación. En algunos casos el pH disminuía monótonamente a partir de su valor inicial hasta estabilizarse en el valor definitivo; en otros casos aumentaba primero. No se encontró una explicación para este comportamiento pero puede estar relacionado con los diferentes grados de avance de las reacciones de transformación del cemento fraguado mencionadas en el apartado anterior. Los cambios también fueron más rápidos en el caso de las pastas molidas pero el valor final del pH se estabilizó igualmente en 6.40. Esto permite esperar que bajo implantación estos cementos no produzcan reacciones inflamatorias severas.

Conclusiones

Se estudió un cemento de fosfatos de calcio que presenta tiempos de fraguado muy cortos, influidos por muchas variables, y resistencias a compresión relativamente bajas. Aun así no quedan excluidas aplicaciones no estructurales, como la liberación controlada de medicamentos, máxime teniendo en cuenta que su pH se estabiliza

en un valor bastante aceptable fisiológicamente que un sistema abierto como el organismo puede manejar, por lo cual se justifica proseguir con estudios que permitan evaluar su biocompatibilidad.

Bibliografía

- FERNÁNDEZ, E., GIL, F.J., GINEBRA, M.P., Driessens, F.C.M., PLANELL, J.A., BEST, S. (1996). Calcium phosphate bone cements for clinical applications. Part I: Solution Chemistry. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 10, pp. 169-176.
- BERMÚDEZ, O., ILLES, A., QUINAYÁS, C., HERNÁNDEZ, O. y FERNÁNDEZ, A. (2001) Cementos Óseos a Base de Fosfatos de Calcio. *Boletín Internacional de Ciencia Básica ENLACES*. Vol 6, No. 6.
- BERMÚDEZ, O., BASTIDAS, M., DORADO, L., MÚNERA, C., ORTEGA, A. y TORRES, L. (2002). "A -TCP – DCP based calcium phosphate bone cement". Libro de Resumos do I Encontro da Sociedade Brasileira de Pesquisa em Materiais, Rio de Janeiro (Brasil), Julio 7 a 10 de 2002.
- BERMÚDEZ, O. (2005) Cementos de fosfatos de calcio: Combinaciones basadas en fosfato tricálcico beta, dicálcico fosfato y titanato de bario. Informe Final de Año Sabático: Reporte Técnico, Universidad del Cauca.
- TORRES GUZMÁN, Lorena. (2007) Síntesis y caracterización de cementos de fosfatos de calcio. Trabajo de Grado, Universidad del Cauca, (sin publicar).
- LEAL, C.V., MOTISUKE, M., LAMBERT, C.S. y ZAVAGLIA, C.A.C. (2004) Biocerâmicas para implantes buço – maxilo – crânio - facial: Cimentos de fosfato de cálcio. *Memórias del 48 Congresso Brasileiro de Cerâmicas*, Curitiba (Brasil).
- KUMTA, P.N., SFEIR, C., LEE, D-H, OLTON D. y CHOI, D. (2005) Nanostructured calcium phosphates for biomedical applications: novel synthesis and characterization. *Actabiomaterialia* 1, pp. 65-83.
- FARMER, C. (1974) The infrared spectra of minerals. *Mineralogical Society*. Cap 17. pp. 394-395.
- HOFMANN, M.P., YOUNG, A.M., GBURECK, U., NAZHAT, S.N. y BARRALET, J.E. (2006) FTIR-monitoring of a fast setting brushite cement: effect of intermediate phases. *Journal of Materials Chemistry* 16 3199-3206.

OH, K., CHOI, H., KIM, S. (2005) Temperature rise and setting of TCP-MCPM bone cement containing dense -TCP granules. *Current Applied Physics* 5, pp. 489-492.

BROWN, P.W., FULMER, M. Kinetics of hydroxyapatite formation at low temperature. *Journal of the American Ceramic Society* 74-5, pp. 934-940.