



BENEMÉRITA UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE PUEBLA
FACULTAD DE CIENCIAS QUIMICAS

TITULO DE LA TESIS:

**“SÍNTESIS DE HIDROXIAPATITA DOPADA CON IONES
DE MANGANESO POR EL MÉTODO DE PRECIPITACIÓN Y
SU CARACTERIZACIÓN ESPECTROSCÓPICA”**

**PARA OBTENER EL GRADO EN:
LICENCIADO DE QUIMICO FARMACOBIOLOGO**

**PRESENTA:
LISBETH INES SOSA**

**DIRECTOR DE TESIS:
M.C. JOSÉ GENARO CARMONA GUTIÉRREZ**

**ASESOR DE TESIS:
Dr. JOSÉ ALBINO MORENO RODRÍGUEZ**

10-2025

Dedicatorias / Agradecimientos

Este trabajo se lo dedico a las personas que más amo, a mi hija Camila y a mi hermosa familia, les agradezco a cada uno por todo el apoyo que me han brindado.

Te lo dedico con todo mi amor mi niña hermosa Camila, eres mi más grande motivación, tú me enseñaste lo fuerte que soy, amo verte crecer y sobre todo amor verte feliz.

A mi hermosa madre que sin duda ha sido mi más grande pilar, es una persona maravillosa, me ha levantado cuando más lo he necesitado, agradezco todo su amor y apoyo incondicional.

A mi padre que siempre ha creído en mí, y me enseña el valor de la vida.

A mi hermana Alma que es mi confidente, agradezco todo tu amor, el gran apoyo que me has dado, por estar siempre en las buenas y malas, pero sobre todo por amar tanto a Camila.

A mi hermano Luis, por ser mi fortaleza y por querer tanto a mi hija.

A mi hermano Víctor, por todo su apoyo incondicional, admiro el gran padre que te has convertido, gracias por siempre estar de mi lado.

A mi hermano Brandon, por hacerme siempre sonreír y recordarme que la vida es hermosa.

A mi hermano Ricardo, por recordarme que la infancia es una etapa maravillosa.

A mi sobrina Ximena, gracias mi niña por llenar mi vida de amor y de dulzura.

A mis sobrinas Eimily y Sofia, por ser una gran alegría que nunca se agota a pesar de ser tan pequeñas.

Al M.C Genaro Carmona Gutiérrez, por su inquebrantable dedicación a este proyecto, por su gran comprensión, por compartir sus enseñanzas ya que sin su ayuda no hubiera sido posible terminar este proyecto, su duro trabajo y compromiso han marcado una diferencia significativa en mi vida.

Gracias por ser más que un profesor; has sido un mentor y un amigo, su guía me ha ayudado a crecer como persona y sobre todo creer en mí misma.

Al Dr. José Albino Moreno Rodríguez, por compartirme sus conocimientos y su incondicional apoyo.

Al Dr. Efraín Rubio Rosas: por darme la oportunidad de haber realizado los estudios espectroscópicos y compartir sus conocimientos de los equipos.

Al departamento de Química General por prestarme las instalaciones y hacer uso de los equipos, materiales y reactivos.



Al Centro Universitario de Vinculación y Transferencia de Tecnología (CUVyTT-BUAP), por la Caracterización de mis muestras.

INDICE GENERAL

FIGURAS Y TABLAS	7
RESUMEN	8
INTRODUCCIÓN	9
1. Generalidades	9
2. Propiedades fisicoquímicas	11
3. Propiedades biológicas	13
a. Biomaterial	14
b. Biodegradabilidad	15
c. Osteoconducción	15
d. Osteointegración	16
e. Bioactividad	17
4. Métodos de síntesis	19
a. Coprecipitación	19
b. Mecano químico	20
c. Sol gel	21
d. Hidrotermal	22
MARCO TEÓRICO	23
1- Espectrometría atómica de Rayos X	24
2- Infrarrojo con transformadas de Fourier	26
3- Microscopía electrónica de barrido	28
4- Espectroscopia de energía dispersiva	29
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	31
JUSTIFICACIÓN	31
HIPÓTESIS	32

OBJETIVOS GENERALES.....	33
OBJETIVOS PARTICULARES	33
DESARROLLO EXPERIMENTAL	34
1. Cálculos estequiométricos	34
2. Síntesis por coprecipitación	35
a. Procedimiento	36
3. Medición de difracción de rayos X	36
4. Infrarrojo con transformadas de Fourier.....	37
5. Microscopía electrónica de barrido (SEM)	38
6. Microscopia de energía dispersiva.....	39
ANÁLISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS	39
1. Difracción de rayos X. DRX.....	39
2. Infrarrojo. IR-TF	43
3. Microscopia electrónica de barrido (SEM)	48
4. Microanálisis por espectroscopia de dispersión de rayos X EDS	49
CONCLUSIONES.....	51
PERSPECTIVAS	52
BIBLIOGRAFÍAS	53

FIGURAS Y TABLAS

Figura 1. Estructura molecular y polvo de la HA

Figura 2. Método de síntesis de coprecipitación

Figura 3. Método de síntesis química húmeda

Figura 4. Método de síntesis sol- gel

Figura 5. Método de síntesis hidrotermal

Figura 6. Síntesis de Hidroxiapatita dopada con iones manganeso

Figura 7. Síntesis de la Hidroxiapatita dopada con iones manganeso

Figura 8. Difractómetro

Figura 9. Espectrómetro

Figura 10. Microscopio electrónico de barrido

Figura 11. Difractograma de rayos-X de la muestra HA sintetizada previamente

Figura 12. Difractograma de rayos-X de HA dopada con manganeso

Figura 13. Difractograma de rayos-X de las muestras HA /HA dopada con manganeso

Figura 14. Difractograma comparativa de HA / HA -Mn

Figura 15. Espectro de HA sintetizada previamente

Figura 16. Espectro de HA-Mn

Figura 17. Espectro de HA-Mn en una región de 500 cm^{-1} a 3500 cm^{-1}

Figura 18. Espectrómetro de HA-Mn en una región de 400 cm^{-1} a 600 cm^{-1}

Figura 19. Espectro comparativo en la región 818 cm^{-1} y 833 cm^{-1}

Figura 20. Cristales de HA sintetizada previamente

Figura 21. Cristales de HA- Mn

Figura 22. Representación de los elementos químicos que están en mayor proporción de HA

Figura 23. Representación de los elementos químicos que están en mayor proporción de HA-Mn

TABLAS

Tabla 1. Propiedades de los biomateriales

Tabla 2. Características del Manganeso

Tabla 3. Cantidades promedio recomendadas de Mn (mg)

Tabla 4. Ángulos y planos de refracción de HA / HA-Mn

Tabla 5. Longitudes de la celda de HA / HA-Mn

RESUMEN

El presente trabajo es una contribución a la investigación sobre la interacción de los átomos de manganeso en la estructura molecular de la hidroxiapatita, con ese propósito, en primer lugar se hace una descripción de las diferentes propiedades químicas, físicas, biológicas y otras, tanto de la hidroxiapatita como del manganeso; un segundo aspecto que se aborda es la experiencia sobre los métodos de síntesis de la hidroxiapatita, para tener una referencia en la síntesis de la hidroxiapatita combinada con el manganeso, la investigación requiere de un marco teórico fundamentado en el análisis de espectroscopia, por esa razón básica se hace una descripción teórica de la difracción de rayos X, infrarrojo, microscopia electrónica de barrido y del microanálisis por medio de la energía dispersiva; de esta manera se hace el planteamiento de la investigación, con su respectiva justificación, lo cual permite hacer una hipótesis de investigación con sus respectivos objetivos generales y particulares; el presente trabajo describe la parte experimental tanto de la síntesis del material, como de sus procedimientos espectroscópicos; los resultados del desarrollo experimental conducen a su análisis y discusión, lo cual permite llegar las conclusiones correspondientes.

INTRODUCCIÓN

1) Generalidades.

La hidroxiapatita (HA) es un mineral de gran importancia; gracias a diversos estudios se ha comprobado que es un material biocompatible que tiene grandes aportes en las áreas de odontología, ortopedia y cirugía maxilofacial, la HA es un mineral que forma parte del grupo de los biomateriales cerámicos que poseen una alta dureza muy característica, es uno de los más importantes de este grupo cuya fórmula química es $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$; el hueso de los seres vivos es un material compuesto que contiene aproximadamente 80% de HA que le aporta dureza y 20% de fibras colágenas que le aportan flexibilidad. El mineral fue nombrado apatita por el geólogo alemán Abraham Gottlob Werner en 1786, es un material que frecuentemente se confunde con otros minerales y por tal motivo su nombre se deriva de la palabra griega (apatáō) que significa engañar según nos explica Figueroa, E. et al (2023), por lo cual es un mineral importante en la composición de los huesos, tiene una amplia aplicación en el campo de los biomateriales por su estructura molecular y funcional con la fase mineral del hueso, en su forma elemental podemos encontrarlo formando parte de rocas sedimentarias y metamórficas, y en su forma de biocristal se encuentra acompañado de estructuras moleculares orgánicas, como es el caso del colágeno. Pérez, A. (2011) explica en su trabajo que la HA ocupa una parte muy importante o casi la totalidad de la parte mineral del hueso, éste tiene una matriz orgánica según nos describe, donde hay depósitos de sales de calcio que son los que le dan fortaleza, estas sales minerales son cristalinas y están formadas principalmente por calcio y fosfato que, como se puede observar constituyen la estructura molecular de la HA, también Asghar, S., Murtaza, Q. (2014) caracterizan a la HA en los siguientes términos: “Es un mineral que existe en forma natural en el componente orgánico del hueso humano y el esmalte dental”, estas propiedades permiten que los autores señalen que el “ polvo sintético de HA tiene aplicaciones médicas, como material de

recubrimiento en implantes ortopédicos y dentales”, es un compuesto que se ha estudiado a diferentes temperaturas, de 100 a 800°C, como lo señalan estos autores, en función de la relación estequiométrica entre el calcio y el fósforo (Ca/P) de 1.667, esta relación se ha encontrado a una temperatura óptima de 600°C, lo cual quiere decir que a temperaturas más altas se presenta una descomposición de la estructura molecular de la HA en óxido de calcio, cuando esto ocurre la relación estequiométrica es de 1.75, su estudio e investigación ha permitido conocer el tamaño de los cristales y los autores reportan que se encuentra en un intervalo de 8.47 a 24.47 nm.

La estructura de la HA está formada por 10 átomos de calcio, que se encuentran distribuidos en dos sitios diferentes. El sitio I está formado por 4 átomos de calcio los cuales se encuentran en el vértice de un tetraedro y se le denominan Ca (I). En el sitio II se observan que los 6 átomos de en medio forman un octaedro y se les denomina Ca (II). Como se observan en la Figura 1.

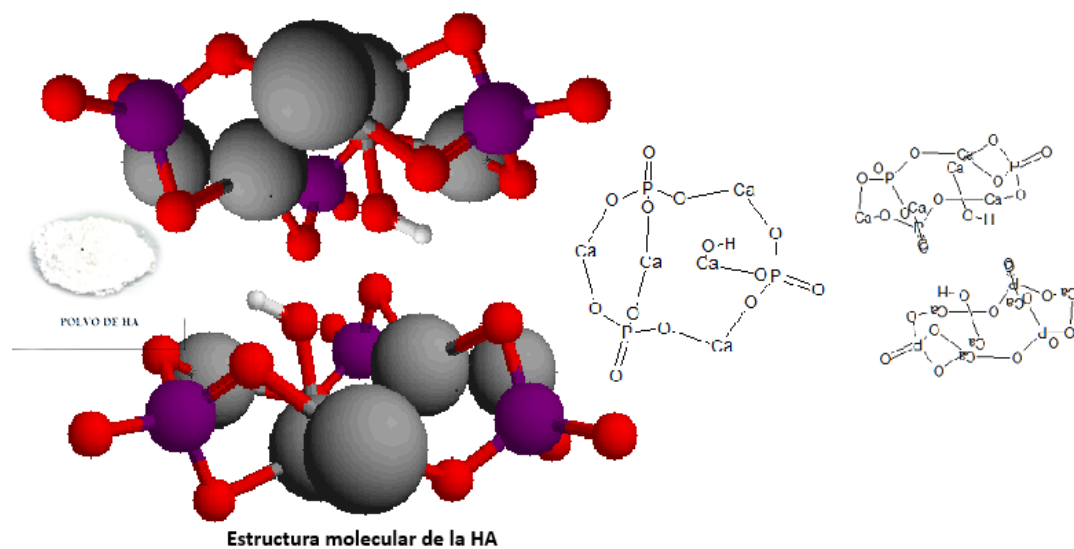


Figura 1. Estructura molecular y polvo de HA

2) *Propiedades Fisicoquímicas de la HA*

La HA tiene varias propiedades físicas, de las cuales destacan las siguientes: es un material biocompatible, es considerado como material bioactivo, posee una alta dureza, presenta resistencia, estabilidad mecánica, estabilidad química, un punto de fusión mayor a 1500°C, es insoluble, posee una densidad de 3.16 g/cm³, presenta osteoconducción, es un material no tóxico. La biocompatibilidad y la nula toxicidad son características primordiales, ya que la HA es un material que se encuentra presente en el cuerpo humano y no se genera ningún tipo de rechazo. Algunas propiedades físicas han sido reportadas por diferentes autores, Galicia, J., Díaz, J., Chávez, M. (2022) que hacen referencia a cuatro propiedades físicas, una de ellas es la estabilidad y lo plantean en los siguientes términos “es termodinámicamente estable en el fluido corporal para ser utilizada como material en diversas aplicaciones en el campo biomédico”, los autores hacen referencia al respecto de esta propiedad, a Szczes et al (2017) quienes sintetizan a la HA para aplicaciones biomédicas; otra propiedad a la que los autores hace referencia es la solubilidad muy baja en el agua, como también lo hemos comprobado y reportado por Pérez, A. (2011) en otros solventes fisiológicos como acetona, carbonatos, citratos, etanol, etanol-agua, fosfatos, solución Harman (fosfatos de sodio, cloruro de sodio, cloruro de calcio) que se ha probado a temperaturas cercanas a la temperatura corporal, a 25°C va desde 3.46 a 9.16 mg/mL, a 37°C va desde 1.44 a 7.54 a 7.54 g/mL y a 42°C que va desde 1.4 a 5.5 mg/mL; otra propiedad a la que se refieren los autores es la alta estabilidad de la HA en condiciones oxidantes y reductoras, de la cual los autores plantean que es un buen material con buenas cualidades adsorbentes y cuya propiedad física puede ser aprovechada para dos aspectos: la purificación de aguas residuales y la eliminación de una variedad de elementos pesados como es el caso de iones de As³⁻, Pb²⁺, Cd²⁺, según Chen et al (2010).

También se puede señalar algunas **propiedades químicas**, se encuentra como un mineral y un material biológico formado por átomos de calcio, grupos fosfato e hidróxidos, de fórmula estequiométrica y, por lo tanto, una relación molar de 10 moles de calcio y 4 moles de fósforo, que se puede representar como 10:6, y equivale a la relación $\text{Ca/P} = 1.67$, semejante al componente mineral del tejido óseo de los vertebrados. Está documentado que la estructura de HA es capaz de adaptar diversos tipos de sustituciones iónicas en los sitios de los iones fosfato, hidróxido y de calcio, sin que ocurra ningún colapso en la estructura, es decir, la HA es un material que puede ser dopado con diferentes tipos de iones sin causar una degradación de fase de los mismos, la HA permite sustituciones iónicas con facilidad en los sitios de calcio, pueden ser sustituidos por cationes metálicos como el Mn^{2+} o al menos se trata de probar en el presente trabajo de investigación. Al dopar la HA mejora o se le atribuyen características dependiendo el material con el que se realice el dopaje y la aplicación final, se han realizado numerosas sustituciones con iones capaces de impartir propiedades magnéticas, tales como Fe^{2+} , Co^{2+} y Mn^{2+} . Galicia, J. et al (2022) también se refieren a las propiedades químicas de la HA correspondientes a sus propiedades catalíticas, tomando las referencias publicadas por Fihri, A. et al (2017), la síntesis de estos materiales ha permitido su utilización en diversas aplicaciones como así lo explican los autores, una de ellas es en las reacciones de acoplamiento del tipo Suzuki-Miyaura y Mizoroki-Heck, reacciones que, según Mendoza, D. (2014) en su trabajo de tesis explica que “las reacciones de acoplamiento C-C y C-Het (Het = N, S, O, etc. la abreviatura Het es heteroátomo) catalizadas por metales de transición forman parte de las metodologías más importantes de la química orgánica moderna, habiéndose convertido en herramientas indispensables para el químico orgánico sintético. Entre los métodos más estudiados para la formación de enlaces C-C están las reacciones de acoplamiento cruzado, como son las reacciones de Heck, Sonogashira, Stille, Negishi, y Suzuki-Miyaura, entre otras, donde se requiere de

catalizadores metálicos principalmente de Cu, Ni o Pd; otra de las aplicaciones es en las reacciones de condensación tipo Claisen-Schmidt y Knoevenagel; también en las reacciones de oxidación, por una parte Galicia, J. et al consideran que al ser materiales con propiedades ácidas y básicas moderadas hacen que se minimice la generación de subproductos, por la otra, la propiedad química de que los iones calcio de HA se sustituyan por otros iones divalentes hace que también cambien sus propiedades catalíticas.

3) *Propiedades biológicas de la HA*

Con el paso del tiempo, el envejecimiento gradual de la población juntamente con las lesiones en el tejido óseo causadas por trauma o enfermedades, han llevado a la necesidad de buscar soluciones a las dificultades que presentan los métodos de tratamientos centrados principalmente en injertos óseos autólogos, alogénicos o bien implantando materiales sustitutos. Así surgen las investigaciones del remplazo del tejido óseo, en gran parte en el uso de biomateriales que puedan servir como sustitutos biológicos. Para el desarrollo de nuevos biomateriales se deben de tener en cuenta ciertos factores como los que se describen en la Tabla 1,

Tabla 1. Propiedades de los biomateriales según González, et al (2001)

<i>Factores</i>	<i>Observaciones</i>
<i>Biocompatible</i>	Debe ser aceptado por el organismo para no provocar rechazo cuando estén en contacto.
<i>No inmunológico</i>	No causara respuesta inmunogénica a los tejidos.
<i>No corrosivo</i>	No debe presentar corrosión a condiciones fisiológicas.
<i>Elevada superficial área</i>	Para organizar células de alta densidad.

<i>Superficie modificable</i>	Funcionalizar grupos químicos o biomoleculares para mejorar la adherencia del tejido.
<i>Resistencia mecánica</i>	Resistir los estímulos <i>in vivo</i> .
<i>Esterilizable</i>	Para evitar contaminación toxica.

a) Biomaterial

Los biomateriales son sustancias que se caracterizan por ser moléculas capaces de no producir una reacción inmune, pero que son útiles para complementar la actividad de un tejido, pueden reemplazar la función de algunos tejidos de soporte como el óseo, coadyuvando en el buen funcionamiento fisiológico de los mismos; un biomaterial utilizado es la hidroxiapatita, la cual es un biocristal formado por átomos de calcio, fósforo e hidrógeno presente en los huesos, debido a que este confiere dureza y rigidez propias de cada organismo. Estos materiales se comenzaron a utilizar a partir de la edad media, cuando se utilizaban algunos tejidos animales para suturar heridas y detener hemorragias con ligaduras quirúrgicas (Plazas y Perilla, 2011). Estos hilos eran absorbidos naturalmente por el organismo tratado, ya que su composición era biológica y eran fácilmente degradados por las proteasas propias del paciente. No cualquier material puede ser empleado como BIOMATERIAL, para poder ser utilizado debe ser BIOCOMPATIBLE. La biocompatibilidad se define como la capacidad que posee un material para ser aceptado por el cuerpo humano y que, además, no dañe tejidos aledaños, no desemboque respuesta inflamatoria, y que no genere reacciones alérgicas o carcinogénicas. Los biomateriales se diferencian de otros materiales debido a sus propiedades físicas, mecánicas, químicas y biológicas, dichas características son diferentes para cada tipo de material, por lo que las aplicaciones de estos difieren uno del otro.

b) Biodegradabilidad

Los materiales biodegradables son sustancias que se desintegran durante un tiempo determinado después de su implantación en el cuerpo, para que un material biodegradable pueda ser utilizado como un implante adecuado, la degradación debe ocurrir una vez que se haya logrado el propósito de la aplicación. Esta acción es influenciada por diferentes variables, desde el tipo de material, composición y el proceso de fabricación. Se han usado varios tipos de materiales para este propósito, incluyendo polímeros y cerámicas como los más utilizados, incluyendo la hidroxiapatita por sus características similares al tejido óseo. Según su comportamiento de degradación, los materiales para reparación ósea se pueden clasificar en dos grupos: materiales bioinertes y biodegradables. Los primeros se han utilizado ampliamente para uso clínico con éxito; tienen algunos problemas. por ejemplo, en su mayoría son implantes inertes que permanecen en el cuerpo humano para siempre hasta que se extraen quirúrgicamente. De ahí surge un gran impulso para continuar la investigación en desarrollar materiales biodegradables, ya que pueden usarse como implantes y no requieren un segundo evento quirúrgico para su extracción. Los materiales biodegradables deben respaldar el proceso de regeneración y reparación del tejido óseo al mismo tiempo que brindan soporte mecánico y se degradan a productos no tóxicos que finalmente son eliminados por el organismo.

c) Osteoconducción

La hidroxiapatita se comporta como una estructura osteoconductiva que permite ser invadida por tejido conectivo proveniente del hueso circundante para posteriormente osificarse, manteniendo en su interior las características de su origen, lo que la hace una plataforma idónea sobre la cual se puede dar el crecimiento del nuevo tejido óseo, confiriéndole excelentes propiedades de osteointegración, para definir el fenómeno de osteoconducción hay que considerar que la

regeneración ósea es un proceso fisiológico que ocurre en la persona durante toda su vida, para que la regeneración ocurra, tal y como lo señalan Rojas, R. et al (2020) “se necesitan 3 componentes claves: una señal osteoinductiva, un sustrato, que actúa como andamio para la nueva formación ósea conocida como osteoconducción y finalmente, células del huésped capaces de diferenciarse en células óseas”, componente conocido como osteogénesis.

d) Osteointegración

La palabra osteointegración se deriva del griego “osteon” hueso y el latín “integrare” entero. El término hace referencia a una “conexión directa, estructural y funcional entre el hueso vivo y la superficie de un implante, generalmente de titanio”. Por definición es un proceso por el cual las células óseas se adhieren a una superficie metálica, con ella se consigue que la unión sea mucho más estable, natural y permite un rango de movimiento más amplio. La osteointegración tiene un origen en la odontología con los implantes dentales, hoy difundidos masivamente por sus exitosos resultados. Fue descubierta en el año 1950 por el profesor sueco Branemark y se define como el proceso por el cual, las células óseas se adhieren a una superficie metálica, La adición de hidroxiapatita a la superficie de titanio de los implantes dentales puede aumentar la osteointegración. Paluszkiwicz, C. et al (2010) explican que aparte de la variación de la solubilidad y el cambio de cristalinidad, también pueden dar lugar a componentes que son amorfas como también ha sido publicado por Slóarczyk, A. (1997) y que conducen a una tendencia a la reabsorción, una propiedad química que se observa en la HA cuando interactúa con aditivos, es la respuesta que generan las células frente a la HA dopada, dependiendo también de las valencias químicas de los metales que dopan la estructura molecular de la HA.

Webster, T., et al (2004) hacen referencia a la diferencia de los productos con átomos con diferente valencia, dando evidencias de las respuestas de los osteoblastos.

e) Bioactividad

La bioactividad es la capacidad que tiene un material de interactuar químicamente con los tejidos del organismo. Esta capacidad se puede determinar mediante la formación de una capa rica en calcio y fósforo sobre la superficie del material. Al ser un material bioactivo, la hidroxiapatita puede integrarse en estructura ósea y soportar su crecimiento sin romperse ni disolverse.

Además, tiene la capacidad de acelerar la reconstrucción del tejido óseo en la superficie del implante metálico, creando una rápida unión.

Está documentado que la estructura de HA es capaz de adaptar diversos tipos de sustituciones iónicas en los sitios del ion de fosfato, ion de hidróxido e ion de calcio, sin que ocurra ningún colapso en la estructura, es decir la HA es un material que puede ser dopado con diferentes tipos de iones sin causar una degradación de fase de los mismos, la HA permite sustituciones iónicas con facilidad los sitios de Ca^{2+} , pueden ser sustituidos por cationes metálicos como el Mn^{2+} o al menos se trata de probar en el presente trabajo de investigación, Al dopar la HA mejora o se le atribuyen características dependiendo el material con el que se realice el dopaje y la aplicación final, se han realizado numerosas sustituciones con iones capaces de impartir propiedades magnéticas, tales como Fe^{2+} , Co^{2+} , Mn^{2+} , etc.

El manganeso, de símbolo químico (Mn), fue descubierto y aislado en 1774 por K.W. Scheele y J. G. Gahn, respectivamente. El manganeso es un elemento metálico de transición del sistema periódico, tiene características específicas según Gupta & Gupta (2014) que se muestran en la Tabla 2, es un metal traza esencial que se encuentra en todos los tejidos, y es necesario para el metabolismo normal de aminoácidos, lípidos, proteínas e hidratos de carbono, desempeña un papel importante en el desarrollo de huesos y cartílagos, y la cicatrización de heridas y es un oligoelemento esencial para todas las formas de vida en la tierra.

Tabla 2. Características del Manganeso

<i>Propiedad</i>	<i>Dato</i>	<i>Propiedad</i>	<i>Dato</i>
Nombre/Símbolo	Manganeso/Mn	Punto de Fusión	1244 °C
Numero atómico	25	Punto de Ebullición	2061°C
Radio covalente	1.17 Å	Densidad	7.43 g/cm ³
Radio atómico	1.79 Å	Electronegatividad	1.5
Masa atómica	54.938 g/mol		
Valencias	2, 3, 4, 6, 7	Se corroe en aire húmedo	
Estados de oxidación	7, 6, 4, 3, 2, 0, -1	Se disuelve en ácidos	

Kalanquin et al., (2013) proponen que el manganeso es esencial para la buena salud (menos de 0.11mg d⁻¹ de manganeso para un adulto es causa de deficiencia) y sugiere que la recomendación de ingesta para adultos sea de 2 mg.d⁻¹. La cantidad de manganeso que necesita depende de su edad y sexo, las cantidades diarias promedio recomendadas aparecen a continuación en Tabla 3.

Tabla 3. Cantidades promedio recomendadas de Manganeso (mg).

<i>Etapa de la vida</i>	<i>Cantidad recomendada</i>
<i>Del nacimiento a los 6 meses</i>	<i>0.003 mg</i>
<i>Bebés de 7 a 12 meses</i>	<i>0.6 mg</i>
<i>Niños de 1 a 3 años</i>	<i>1.2 mg</i>
<i>Niños de 4 a 8 años</i>	<i>1.5 mg</i>
<i>Niños de 9 a 13 años</i>	<i>1.9 mg</i>
<i>Niñas de 9 a 13 años</i>	<i>1.6 mg</i>
<i>Hombres adolescentes de 14 a 18 años</i>	<i>2.2 mg</i>

<i>Mujeres adolescentes de 14 a 18 años</i>	<i>1.6 mg</i>
<i>Hombres adultos</i>	<i>2.3 mg</i>
<i>Mujeres adultas</i>	<i>1.8 Mg</i>

4) Métodos de Síntesis de la HA

El método de síntesis de HA debe de cumplir con características específicas para ser usado como un biomaterial, debe ser un producto de alto grado de pureza, buen rendimiento, facilidad de síntesis a bajo costo; también contar con sus propiedades como son bioactividad, biocompatibilidad, biodegradabilidad, osteoconductividad y unión directa al hueso. según Sequeda, L. et al (2012), y existen diversos métodos de obtención de hidroxiapatita, algunos de los cuales se explican a continuación.

a) Coprecipitación

En los métodos de síntesis de hidroxiapatita por métodos húmedos existe el proceso de precipitación química, la cuál es la ruta química más sencilla y más económica para la obtención de HA nanométrica, este método se realiza a temperatura ambiente, ya que a estas condiciones la HA es menos soluble y, por lo general, la fase de calcio-fosforo (Ca/P) es más estable en una solución acuosa, por consiguiente se lleva a una temperatura próxima al punto de ebullición del agua, con la finalidad de obtener cristales de HA, la precipitación se logra usando distintos reactivos precursores de calcio y fosfato, por ejemplo, hidróxido de calcio como fuente de iones de Ca^{2+} , carbonato de calcio; ácido fosfórico y fosfato amónico como fuente de PO_4^{3-} , este procedimiento se logra mediante la adición gota a gota con agitación continua, de un reactivo a otro bajo agitación continua manteniendo la relación estequiométrica (Ca/P), para finalizar, la suspensión resultante es filtrada, posteriormente se lleva a cabo un tratamiento térmico para ser

secada, en el cual se obtiene la cristalinidad y porosidad del material y como paso final es triturada en polvo según Santos, R (2016), como se muestra en la Figura 2.

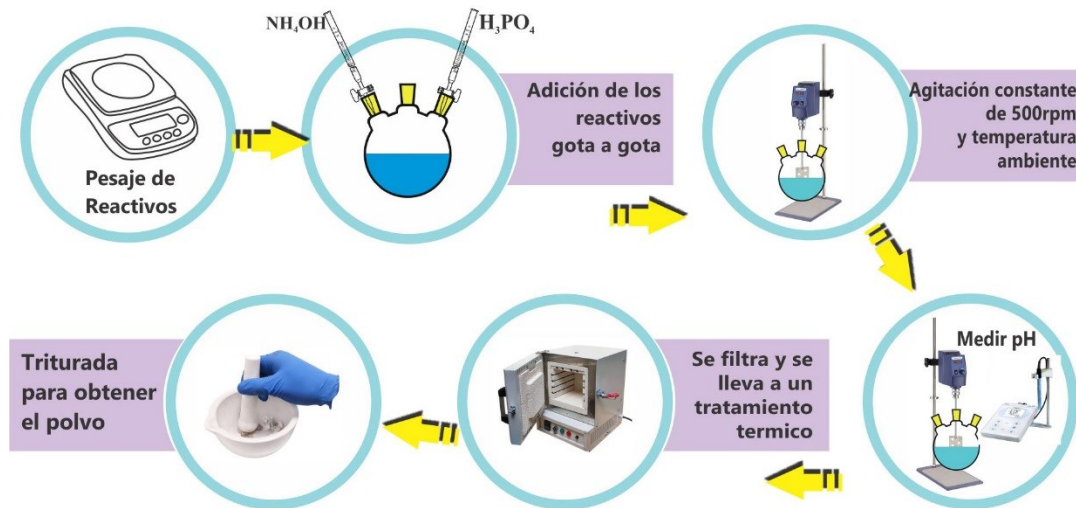


Figura 2. Método de síntesis de coprecipitación

b) Síntesis mecano química

El proceso de síntesis por métodos mecano químicos o aleación mecánica, es un proceso de obtención de diversos materiales en un estado seco, entre estos materiales se encuentran aleaciones cristalinas y cerámicas, en estos métodos se obtienen materiales con estructuras bien definidas debido a la perturbación ocasionada en las superficies de las especies químicas, obteniendo ventajas como facilidad y reproducibilidad en la síntesis, para esto los reactivos precursores son molidos en un molino planetario manteniendo la relación molar entre los reactivos, como se muestra en la Figura 3.



Figura 3, Molino planetario.

c) Sol-gel

Es un proceso en el que un sol (coloidal suspensión de partículas sólidas) se transforma en una red 3D en fase sólida. En esta técnica los precursores se mezclan, luego se envejecen, se gelifican, se secan y se calcinan para eliminar el material orgánico restante, el sol-gel se prefiere debido a su baja temperatura de síntesis, alta pureza del producto, mezcla molecular homogénea y capacidad de producir partículas de tamaño nanométrico. También tiene la flexibilidad de producir polvos nanocristalinos, sólidos monolíticos amorfos a granel y películas delgadas. Además, se aplica fácilmente al revestimiento de superficies y se puede utilizar en la preparación de películas de HA de alta calidad sobre sustratos metálicos. El método no requiere control del pH, temperatura elevada ni agitación vigorosa. La cristalinidad del HA disminuye al disminuir la temperatura, como resultado, usar la técnica a temperaturas más bajas, puede llevar mucho tiempo, ser costoso y complicado, Figura 4.

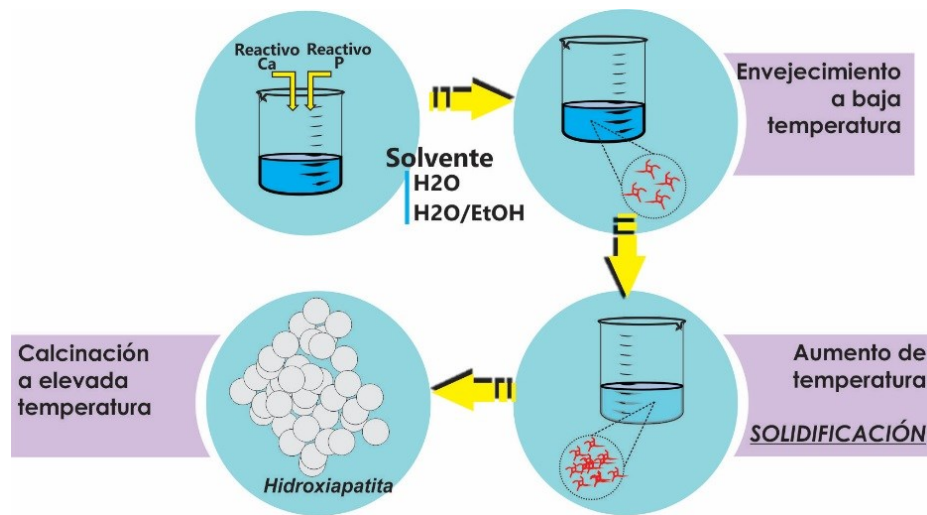


Figura 4. Método de síntesis sol- gel.

d) Técnica hidrotermal

El proceso hidrotermal es una reacción química en solución acuosa que tiene lugar a mayores temperaturas y presiones, también se puede clasificar como una precipitación química en la que el paso de envejecimiento es operado a una temperatura superior al punto de ebullición del agua, dentro de un autoclave o recipiente a presión. Al aumentar la temperatura hidrotermal puede mejorar la fase pureza y relación Ca/P de HA. Sin embargo, el método hidrotermal es más caro que otros métodos húmedos, debido al costoso equipo requerido para la alta reacción de temperatura y presión, Figura 5.

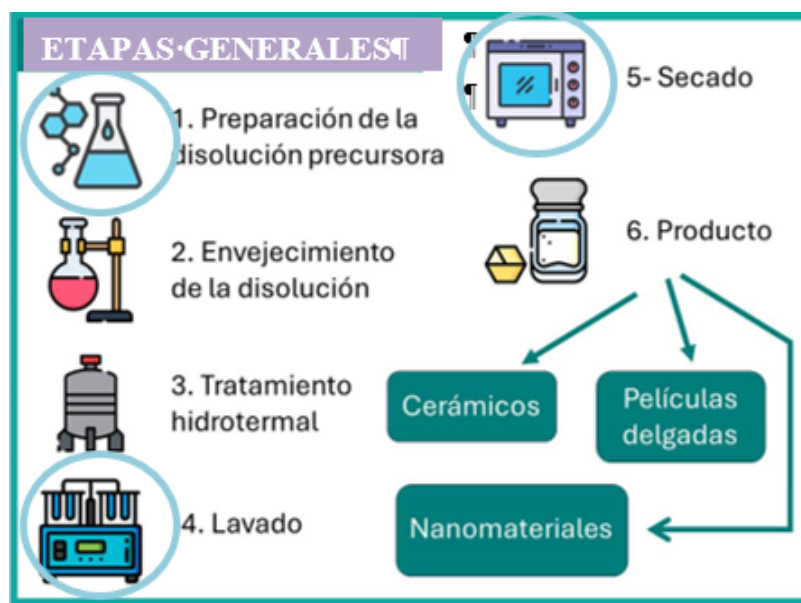


Figura 5, Método de síntesis hidrotermal.

MARCO TEÓRICO

Para desarrollar una respuesta a la pregunta de este proyecto de investigación sobre la interacción de los iones de manganeso en la estructura molecular de la hidroxiapatita, y si es posible que el resultado de esta relación química pueda contribuir a resolver un problema de salud de las personas llamado osteoporosis, es conveniente que los resultados experimentales y su explicación se enmarquen en un contexto teórico y por ello, es importante describir brevemente los aspectos teóricos de las técnicas espectroscópicas que se aplicará para caracterizar la estructura molecular de la hidroxiapatita y su interacción con iones de manganeso, para generar un conocimiento inicial, útil para el presente trabajo de investigación, pero también para los futuros proyectos, donde la concentración de átomos de manganeso se pueden ir incrementando paulatinamente y sobre todo para construir las bases que permitirán conocer si es un material que puede dar resultados y que tendrá una aplicación biológica; por ahora se sugiere una aplicación que puede contribuir al fenómeno conocido como “osteoporosis”, dicho de una forma, muy superficial, pero se trata de ir construyendo una hipótesis de investigación. Por lo tanto, anotaremos los rasgos más generales de las diferentes técnicas de caracterización espectroscópica y en cada caso donde corresponda, tomar como precedente, resultados que se han adquirido en trabajos anteriores, la identificación de la estructura molecular de la hidroxiapatita y su relación con los átomos de manganeso se realizará con difracción de rayos X, infrarrojo, microscopía electrónica de barrido y microscopía de energía dispersiva.

1) Espectrometría atómica de Rayos X

Los rayos X son radiación electromagnética, de longitud de onda corta, según explica Skoog, Holler, Crouch (2018), se producen cuando los electrones de alta energía chocan con la superficie de un metal y por lo tanto, logran la transición de electrones que se ubican cercanos al núcleo del átomo, su longitud de onda es del orden de 10^{-5} a 100 \AA , aunque la espectroscopia de rayos X ordinaria tiene un límite que va de aproximadamente 0.1 a 25 \AA o sea entre 0.01 hasta 2.5 nm , considerando que $1 \text{ \AA} = 1 \times 10^{-10} \text{ m} = 0.1 \text{ nm}$. La emisión de rayos X es importante describirla sobre todo si su aplicación es para fines analíticos, los autores señalan cuatro formas:

- 1) Cuando un metal que sirve de blanco se bombardea con un haz de electrones producido con un voltaje elevado y por lo tanto, con alta energía.
- 2) Cuando una sustancia se expone a un haz de rayos X, entonces ésta emite radiación conocida como fluorescencia de rayos X.
- 3) Se producen rayos X en un proceso de radiactividad al incidir radiación gamma (radiación γ) de mayor energía, en este caso hay transición de electrones cercanos al núcleo y por lo tanto la sustancia emite esta radiación electromagnética.
- 4) Los rayos X se producen a partir de una fuente de radiación sincrotrón, donde la intensidad alta y la naturaleza sobre la colimación de los haces, permiten lograr la emisión, así lo explican Jones K., Gordon B. (1989). Los autores se refieren a que solo algunos laboratorios en Estados Unidos tienen instalaciones para generar rayos X a partir de radiación sincrotrón.

Las longitudes de onda de los rayos X corresponden al tamaño del espacio atómico en los materiales sólidos. Si un haz incide sobre la estructura atómica o molecular, se dispersará en todas las direcciones debido a la presencia de los electrones que se encuentran en los átomos o los iones y que se interponen en su trayecto. Este método permite investigar y determinar la

estructura molecular de los materiales que son motivo de observación y explicación, por ejemplo un fármaco, compuestos inorgánicos, minerales, proteínas, virus, etc., en este trabajo de investigación, su aplicación será una importante metodología para corroborar la estructura molecular de la hidroxiapatita, pero fundamentalmente la investigación de la presencia de los átomos de manganeso que son el motivo principal de conocer sus efectos en este material. Los últimos trabajos de investigación han centrado su atención en la síntesis de la hidroxiapatita y su caracterización espectroscópica y la combinación de este material con algunas moléculas que se han identificado como portadoras de efectos farmacológicos, en el caso de la difracción de Rayos X, el difractograma obtenido fue comparado con otros espectros de muestras de hidroxiapatita y se encontró similitud con la ficha de datos 01-074-0566 (A) – Hydroxyapatite, según se anota en una tesis terminada y presentada por Pérez, A. (2011), para ese trabajo se ocupó el equipo marca BRUKER, modelo 78 Discovered, donde las mediciones se realizaron en un intervalo desde 20 a 80° (2 θ), en un intervalo angular 0.040° y con un tiempo de conteo de 6 s, con radiación Cu K α (1.5406 Å). Para esta síntesis la muestra de hidroxiapatita fue tratada a diferentes temperaturas, cuyos resultados describiremos en seguida tal y como lo hace la sustentante, a 200°C después de ser sintetizada, se señala que al ser comparadas las reflexiones de nuestra muestra, con las de una ficha de hidroxiapatita reportada, se pueden observar similitudes entre ambas y por tanto, hacer mención que está presente el compuesto buscado.

Así, se muestra una estructura cristalina hexagonal cuyos principales picos corresponden a 26°; 29° y 31.8°. La muestra tratada a 650°C reveló que estaba presente la CaHPO₄ (monetita), la hidroxiapatita y la withlockita, la cual está caracterizada como un precursor de la hidroxiapatita, así concluye la sustentante responsable de ese trabajo; cuando hay un tratamiento térmico a 750°C, se concluye que “el difractograma mostró que la hidroxiapatita ya no se encontraba presente en la muestra, sin embargo, se observaron reflexiones del precursor withlockita y

fosfatos de calcio”, estas descripciones son el resultado del interés de saber de la presencia de la estructura molecular de la hidroxiapatita.

2) Infrarrojo con transformadas de Fourier

Infrarrojo (IR) es una región del espectro electromagnético que se encuentra entre las regiones del visible y las microondas, muy importante mencionar sus características electromagnéticas de las regiones en que se subdividen, esto es infrarrojo cercano, medio y lejano, para ello tomaremos algunos datos de Skoog, Holler, Crouch (2018), en primer lugar, la región del IR cercano se ubica en las longitudes de onda (λ) de 0.78 a 2.5 μm (780 a 2500 nm), este rango corresponde a un número de onda ($\bar{\nu}$) que va de 12820.5 a 4000 cm^{-1} ; en segundo término, el infrarrojo medio su rango de longitudes de onda va de 2.5 a 50 μm (2500 a 50000 nm), longitudes que corresponden a número de onda de 4000 a 200 cm^{-1} ; finalmente, el IR lejano tiene un rango de longitudes de onda de 50 a 1000 μm (50000 a 1000000 nm) y que corresponden a un rango de 200 a 10 cm^{-1} . La región más usada ha sido el IR medio en el rango de 2.5 a 15 μm , o sea entre 4000 y 670 cm^{-1} , los autores refieren que los equipos de IR que se usaron hasta los años ochenta del siglo XX, median la longitud de onda y número de onda de los diferentes grupos funcionales de los compuestos orgánicos por medio de rejillas de difracción, pero en adelante se presentó un cambio espectacular tal y como lo señalan, debido a que desde aquellos años hasta ahora, los nuevos equipos son del tipo de transformada de Fourier, en las diferentes aplicaciones dentro de la región del IR medio, la técnica espectroscópica avanza rápidamente y aumenta su capacidad tecnológica, primero se aplicaba en el análisis orgánico cualitativo y su determinación de la estructura molecular con la información de los espectros de absorción y actualmente se comienza a realizar análisis cuantitativo con espectros de absorción y emisión de muestras complejas, estudios microscópicos de superficies, análisis de sólidos mediante reflectancia total atenuada y

reflectancia difusa, medidas fotoacústicas, son herramientas espectroscópicas que amplían el panorama de análisis espectroscópico de IR donde se puede incluir también la región de IR lejano para el estudio de compuestos inorgánicos y en otros campos como lo señalan los autores Skoog et al (2018) “puesto que la absorción debida a las vibraciones de tensión y flexión de los enlaces entre átomos metálicos y ligandos inorgánicos u orgánicos ocurre a frecuencias inferiores a 650 cm^{-1} ($> 15\text{ }\mu\text{m}$)”, en la metodología de Transformadas de Fourier está el avance de las aplicaciones de IR, Jaramillo, D. Chumimarca, L. (2022) hacen una referencia a la importancia de la técnica para la obtención de señales digitales en relación a las transformadas de Fourier y lo plantean de la siguiente manera “una de las técnicas más populares para analizar sistemas de procesamiento de señales digitales es la de Transformada Discreta de Fourier”, con el propósito de acercarse al conocimiento de la interpretación de las señales que emiten los átomos y moléculas en esta región del espectro electromagnético, tomaremos la información que nos proporciona González, G. (1997) al referirse a las series, transformadas y aplicaciones Fourier, el autor define a las series en los siguientes términos “la idea básica de las series de Fourier es que toda función periódica de periodo T puede ser expresada como una suma trigonométrica de senos y cosenos del mismo periodo”, su contribución se inicia en 1807, según señala el autor, cuando realiza estudios sobre el problema del flujo de calor. Retomamos los resultados del sustentante Crivelli, V. (2015) con el propósito de señalar algunos datos de trabajos realizados con anterioridad, se presenta el espectro de infrarrojo de la muestra de hidroxiapatita tratada a $20\text{ }^{\circ}\text{C}$, las bandas observadas a 554.7 cm^{-1} y 514.3 cm^{-1} características de vibraciones del enlace metal oxígeno, lo cual nos muestra la presencia de las interacciones entre el calcio y el oxígeno, las bandas agudas que aparecen a 1024.1 cm^{-1} y 870.2 cm^{-1} corresponden al grupo funcional fosfato (PO_4^{3-}), tanto el estiramiento como el doblado de sus enlaces. A 1437.2 cm^{-1} se observa una banda débil que corresponde a las vibraciones carbono oxígeno característico del grupo

funcional de los iones carbonato, CO_3^{2-} , no muestra la presencia del dióxido de carbono durante la reacción química. La banda alrededor de los 1647.6 cm^{-1} puede ser atribuida a los cambios en el ángulo de enlace del hidrógeno en aguas cristalizadas, a 3201.6 cm^{-1} aparece una banda ancha muy característica de la absorción de los grupos funcionales oxidrilos, OH^- , finalmente encontramos la banda de absorción más importante que ha sido reportado en diferentes publicaciones, característica de la Hidroxiapatita a una longitud de onda de 3564 cm^{-1} .

3) *Microscopía electrónica de barrido*

Scanning Electron Microscopy (SEM) traducido como Microscopia Electrónica de Barrido es una técnica muy importante en la caracterización de materiales, como lo señala Clavijo, J. (2013), para el estudio de diferentes tópicos como: semiconductores, nanopartículas, modificación de productos comerciales, catálisis heterogénea, dispositivos de juntura p-n, películas delgadas, física de nanocomposiciones, en todas estas propiedades de la materia y sus afirmaciones al respecto, el autor enriquece la información haciendo las referencias bibliográficas de diferentes publicaciones científicas, un equipo SEM toma una imagen de la muestra cuando ésta responde al impacto de un haz de electrones de alta energía, esto es lo que se llama “electrones primarios”, la muestra al recibir a los electrones primarios con alta energía, emite electrones conocidos como “electrones secundarios” desde la superficie y también “electrones retrodispersados” que ingresan cerca de los núcleos, se desvían y salen a la superficie, en estos fenómenos, la muestra analizada emite señales que van a ser registradas por el equipo SEM, las cuales ofrecen cada una de ellas la información sobre la topografía, la morfología, la composición química, la conductividad eléctrica, cristalografía (estructura y orientación del grano), dinámica de reacciones químicas (experimentos *in situ*), la resolución del equipo es muy importante, esa capacidad de distinguir en la imagen, como lo asegura el autor Clavijo, entre dos puntos

diferentes pero próximos entre sí, en la superficie del material, la cual puede ser tan alta como 2.0 nm, conforme lo señala Vila, A. et al (2010), al cual, el autor hace referencia.

En resume, la microscopía electrónica de barrido (SEM) es una técnica empleada para el estudio de la morfología de los materiales. En esta técnica, un haz de electrones se hace incidir sobre la muestra de interés, Este haz es enfocado mediante una serie de lentes electromagnéticas colocadas en la columna del microscopio electrónico, justo debajo del dispositivo emisor de electrones. Una vez enfocado el haz de electrones, éste es dirigido para realizar un barrido sobre la superficie que se desea analizar.

4) Espectroscopia de energía dispersiva

La espectroscopia de dispersión de energía de rayos-X (EDS “Energy dispersive spectroscopy”, por sus siglas en inglés) es una técnica analítica utilizada en conjunto con la microscopía electrónica de barrido (SEM). La EDS se utiliza para determinar la composición elemental (microanálisis) de una muestra. Esta técnica es útil para caracterizar materiales ya que puede realizar microanálisis cualitativos y semi-cuantitativos de una muestra a partir de un aumento relativamente bajo (aprox. 25X) hasta llegar a un aumento importante (aprox. 20000X). Esta técnica está basada en la incidencia de electrones, los cuales al interactuar con la muestra excitan a sus átomos provocando la emisión de rayos X cuya longitud de onda es característica de los elementos presentes en la muestra. Cuando a la muestra se le hace incidir el haz de electrones, los electrones de las capas internas de los átomos constituyentes de la muestra son expulsados. Los huecos electrónicos resultantes son entonces ocupados por electrones de energía mayor. Debido a esta transición, un fotón de alta energía es emitido (rayo-X) con una energía equivalente a la diferencia de la energía de las capas. La energía de este rayo-X es característica de cada elemento del cual proviene. La técnica EDS emplea un detector para analizar las energías de los

rayos-X emitidos por la muestra de manera simultánea, esto permite realizar mapeos composicionales con facilidad. La cantidad de rayos-X con una energía característica puede ser desplegada como brillo en una imagen, a este modo se le conoce como mapeo elemental, y es útil para determinar la distribución espacial de la composición química de la muestra.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿La hidroxiapatita **dopada con iones de manganeso**, puede contribuir en la solución de la osteoporosis? En este proyecto de investigación se trata de dar una respuesta a este problema patológico que afecta a las personas, existen además otros problemas óseos como degeneración o fracturas del hueso por esta razón la investigación ha llevado a la preparación de biomateriales accesibles a los pacientes. Pero en este proyecto se trata de incorporar iones de manganeso y usar a la hidroxiapatita como un vehículo farmacológico. Moya, M. (2018) se refiere a la importancia de la HA en el contexto actual, explica que la osteoporosis afecta a millones de personas en el mundo y que los antirresortivos que se aplican, no han dado buenos resultados, es por esa razón que se ha puesto atención a la generación de biomateriales que están basados en la bioingeniería tisular, con el propósito de tratar esta preocupante enfermedad y dentro de éstos materiales se ubican las hidroxiapatitas nanocrystalinas, sobre todo que son similares al mineral del cual está construido el hueso. Paluszkiewicz, C. et al (2010) ya han planteado que la HA dopada con manganeso es un tema que debe ser objeto de estudios actuales, ellos señalan que “el manganeso es un componente importante en la síntesis de mucopolisacáridos, compuestos responsables de la formación de cartílago”, ellos ponen la atención sobre que la deficiencia de manganeso puede llevar a un proceso lento de osteogénesis porque hay una menor actividad de los osteoblastos.

JUSTIFICACIÓN

El trabajo experimental en el laboratorio y la investigación de materiales que puedan incorporarse a los diferentes órganos del cuerpo humano sin que sean tóxicos o que causen algún daño que puede ser irreversible y que además ofrezcan una mejor calidad de vida a las personas cuando se tiene malestares, justifica que el presente proyecto de investigación pueda llevar a sintetizar un material que es conocido como bioinerte o biocompatible pero además bioactivo, pueda ser

empleado como vehículo que transporte a los iones de manganeso, para contribuir en la degeneración del hueso conocida como osteoporosis.

El presente proyecto se desarrolla en el contexto donde nuevos materiales que se prueban en la medicina para reemplazar numerosos órganos y tejidos con resultados satisfactorios y donde también la ingeniería de tejidos juega su aplicación desarrollando biomateriales para ser utilizados en el reemplazo de tejidos que se hayan perdido en el cuerpo humano, uno de estos es la hidroxiapatita como lo señala Pérez, A. (2011).

Ya se conoce que la HA es un material útil en la industria de la salud, su tamaño de partícula es pequeño, tiene una gran superficie específica y baja densidad, hasta ahora se sabe qué forma un sistema adecuado para liberar proteínas, fármacos. Clark, P. et al (2013) señalan lo siguiente: “En 2011, la población de América Latina era de 597.283.165 personas aproximadamente, alrededor del 9% de la población mundial. Por esta razón las enfermedades crónico-degenerativas aumentarán considerablemente, entre ellas la osteoporosis y las fracturas por fragilidad”. “En México, durante 2010, la prevalencia de osteoporosis fue del 8% en mujeres mayores de 40 años, y se estima que para 2020, la cifra podría aumentar hasta un 42%, lo que representa un incremento en el riesgo de fracturas” según lo observan Esparza, Y. et al (2016).

HIPOTESIS

La investigación busca comprender la naturaleza en la interacción entre la estructura molecular de la hidroxiapatita y los iones de manganeso, en el material obtenido por el método químico de coprecipitación, y para ello se ponen en práctica técnicas espectroscópicas experimentales que la determinan, los resultados llevan al conocimiento de la existencia del manganeso.

OBJETIVO GENERAL

Obtener la hidroxiapatita dopada con manganeso por el método de coprecipitación y caracterizar su estructura molecular por técnicas espectroscópicas que son FTIR, DRX, SEM y EDS.

OBJETIVOS PARTICULARES

- 1) Aplicar el método de coprecipitación a un pH de 10, para sintetizar la hidroxiapatita combinada con iones de manganeso.
- 2) Emplear la técnica espectroscópica de difracción de rayos X al material de HA en polvo sintetizado para demostrar que es un material cristalino y tener una aproximación de su celda cristalina.
- 3) Por espectroscopia de infrarrojo con transformada de Fourier conocer las vibraciones que genera el material sintetizado para conocer los diferentes grupos funcionales que se encuentran presentes.
- 4) Usar la técnica de microscopia electrónica de barrido al material HA en polvo sintetizado, para determinar la textura, la morfología y su tamaño.
- 5) Caracterizar el material obtenido aplicando por medio de la técnica de energía dispersiva y determinar la composición química.

DESARROLLO EXPERIEMNTAL

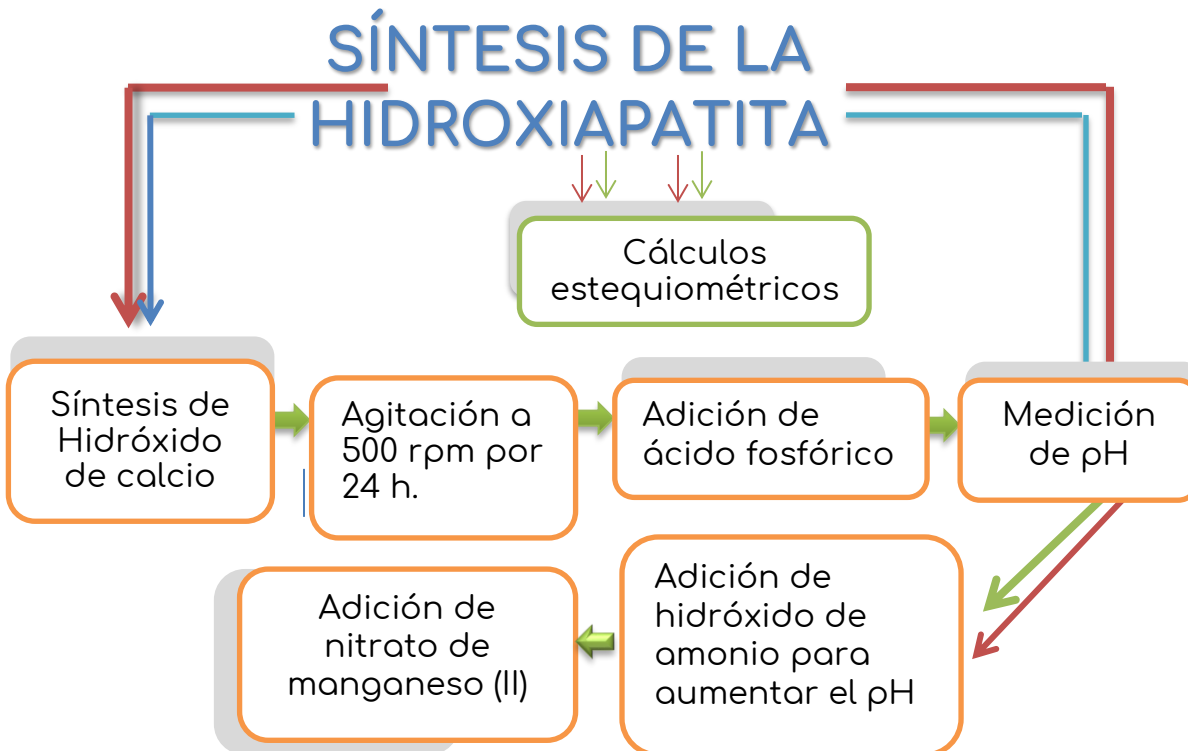


Figura 6. Síntesis de Hidroxiapatita dopada con iones manganeso

1. Cálculos estequiométricos

Para la síntesis del material que es motivo de investigación, la hidroxiapatita dopada con iones de manganeso, en un primer paso experimental se trata de sintetizar la hidroxiapatita donde es necesario realizar todos y cada uno de los cálculos estequiométricos que conducen al rendimiento teórico planteado de 25 gramos de polvo de HA con iones de manganeso sintetizado, para ello se parte de la reacción química del óxido de calcio con agua desionizada: $\text{CaO} + \text{H}_2\text{O} \rightarrow \text{Ca(OH)}_2$, se pesan 13.944 g de óxido de calcio, con esta cantidad se obtiene 18.426 g de hidróxido de calcio, como se observa en la Ecuación 1.

$$g \text{ de } \text{Ca(OH)}_2 = (13.944 \text{ g de CaO}) \left(\frac{1.0 \text{ mol de CaO}}{56 \text{ g de } \frac{\text{CaO}}{\text{mol}}} \right) \left(\frac{1.0 \text{ mol de Ca(OH)}_2}{1.0 \text{ mol de CaO}} \right) \left(\frac{74 \text{ g de Ca(OH)}_2}{1.0 \text{ mol de Ca(OH)}_2} \right) = 18.426 \text{ g}$$

Ecuación 1. Obtención de la masa de hidróxido de calcio.

Con esta cantidad de hidróxido de calcio, se hacen los cálculos correspondientes para determinar la masa de ácido fosfórico con quién reacciona, para producir 25 gramos de hidroxiapatita (HA), de acuerdo con la ecuación química: $10\text{Ca}(\text{OH})_2 + 6\text{H}_3\text{PO}_4 \rightarrow \text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2 + 18\text{H}_2\text{O}$, dando como resultado 14.64 g de ácido fosfórico, de acuerdo a la Ecuación 2.

$$g \text{ de } \text{H}_3\text{PO}_4 = (25 \text{ g de HA}) \left(\frac{1.0 \text{ mol de HA}}{1004 \text{ g de } \frac{\text{HA}}{\text{mol}}} \right) \left(\frac{6 \text{ mol de } \text{H}_3\text{PO}_4}{1.0 \text{ mol de HA}} \right) \left(\frac{98 \text{ g}}{1.0 \text{ mol de } \text{H}_3\text{PO}_4} \right) = 14.64 \text{ g}$$

Ecuación 2. Obtención de los g de ácido fosfórico.

Dado que el ácido fosfórico es un líquido, se determina el volumen correspondiente a 10.166 mL.

1) Síntesis por coprecipitación.

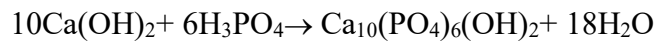
En una balanza analítica se pesan 13.944 g de óxido de calcio (CaO), este compuesto se coloca en un matraz de bola, se añade 250 mL de agua desionizada, se activa el agitador electrónico con agitación de 500 rpm a temperatura ambiente durante 24 horas, la reacción que se produce entre el óxido de calcio con el agua para producir hidróxido de calcio como se muestra en la Figura 7.



Figura 7. Síntesis de hidroxiapatita dopada con iones manganeso.

- a) Al matraz de bola se colocaron 2 buretas, las cuales una contenía ácido fosfórico y el segundo hidróxido de amonio (NH_4OH).

b) Al transcurrir las 24 h, se le agregaron 10.166 mL de ácido fosfórico (H_3PO_4) con agitación constante de a 500 rpm, este se fue agregando por mL y de gota en gota, al término de cada mL se le midió el pH, ecuación química 1.



Ecuación química 1. Hidroxiapatita

Procedimiento

El pH inicial del $\text{Ca}(\text{OH})_2$ fue de 12.20, al término del primer mL de H_3PO_4 , el pH medido fue de 12.30, en la segunda medición de pH fue de 12.40, la tercera medición el pH fue 12.52, la cuarta medición de pH fue de 12.52, la quinta medición de pH fue de 11.8, la sexta medición de pH fue de 7.0, en ese momento se le agrego 1 mL de NH_4OH , se dejó en agitación por 5 min y se midió el pH obteniendo una medición de 9.62, al cual se le agrego 1 mL de H_3PO_4 y se midió el pH 7.75, se le agregó 1 mL de NH_4OH y se midió un pH de 9.31, posteriormente se le agrego 1 mL de H_3PO_4 y se midió el pH (7.66), se agregó 1 mL de NH_4OH y el pH fue de 9.30, posteriormente se le agrego 1 mL de H_3PO_4 , se obtuvo pH de 7.70, se agregó 1 mL de NH_4OH y el pH fue de 9.45, finalmente se le agrego el restante de H_3PO_4 que fue de 1.166 mL se le midió el pH que fue de 10.20, el cual se mantuvo constante. Al terminar la síntesis de la HA, se le incorporo 0.1 mL de nitrato de manganeso (II), $\text{Mn}(\text{NO}_3)_2$, que equivale al 3.25% de iones de Mn^{2+} .

2) Difracción de rayos X

Las muestras fueron analizadas en el laboratorio del “Centro Universitario de Vinculación y Transferencia de Tecnología OCT-BUAP”. El análisis se realizó con un difractómetro de marca Bruker modelo D8-Discover , con lector LynxEye, voltaje de 40Kv. Figura 8, con un intervalo angular de 0.04° , localizado en el rango de 5° a 80° , con tiempo de incidencia de 1s, presentando

una radiación de Cu $K\alpha$ a una longitud de onda de 1.5406 Å. El equipo nos arrojó un conjunto de resultados expresados en la Tabla 4.

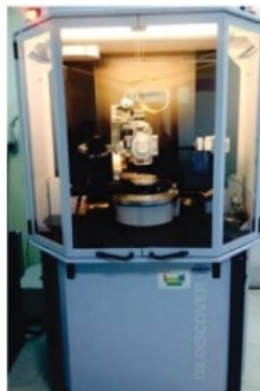


Figura 8. Difractómetro de rayos X.

3) Infrarrojo con transformadas de Fourier.

El análisis se realizó con un espectrómetro de marca Digilab SCIMITAR Series, Figura 9. Se tomó un rango espectral desde 4000 a 500 cm^{-1} , a través del software del equipo se realizó la transformación de Fourier. La muestra fue impregnada con KBr, que es transparente a la luz infrarroja y es esencial para la espectroscopia FTIR. Esta transparencia permite que la radiación infrarroja atraviese la muestra y llegue al detector sin absorción ni dispersión significativas, el análisis y resultado lo produce en 30 s. El equipo nos proporciona una tabla de valores de transmitancia y número de onda que se graficaron y nos permite analizar posteriormente.



Figura 9. Espectrómetro IR.

4) Microscopía electrónica de barrido (SEM)

El microscopio electrónico de barrido (Scanning Electron Microscopy, SEM) empleado fue Jeol modelo JSM-6610LV, operado en el modo de alto de vacío, equipado con detectores que permiten la obtención de imágenes de electrones retrodispersados. También permite observar la superficie de materiales con aumentos de imágenes que va de los 5X a 200,000X (depende las características de la muestra) y resolución de hasta 3 nanómetros. Se pueden obtener imágenes topográficas de superficies y cuenta con backscattering. Además, se tiene un analizador elemental por espectroscopia de energía dispersiva de rayos X que indica la composición elemental de la superficie en materiales sólidos. En un porta muestras metálico, se colocó un poco de cinta adhesiva de grafito. Se colocó una pequeña porción de la muestra a analizar y se puso sobre la cinta adhesiva, estas muestras se recubrieron con una fina capa de Au por deposición asistida, a fin de garantizar su conductividad, a un voltaje alrededor de 1.0 kV, finalmente las muestras se colocaron en una bandeja para microscopio electrónico y el equipo capturo imágenes en diferentes áreas y a diferentes magnitudes de amplificación, para su posterior análisis, Figura 10.

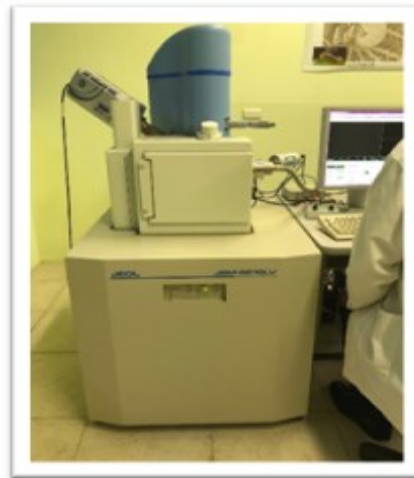


Figura 10. Microscopio electrónico de barrido.

5) Microscopia de energía dispersiva.

El análisis se obtuvo mediante un detector de estado sólido tipo SDD (Silicon Drift Detector), el equipo mide la energía de los rayos X capturados de la emisión de la muestra, lo que permite obtener mediante un software la composición elemental, procedentes de cada uno de los puntos de la superficie sobre los que pasa el haz de electrones, como la energía dispersada de los Rayos X es característica de cada elemento químico, da información analítica cualitativa y cuantitativa de puntos, líneas o áreas seleccionadas en la superficie de la muestra. El equipo nos proporciona una imagen, gráfica y datos de los elementos químicos como se muestra, Figura 20 y 21.

ANALISIS Y DISCUSIÓN DE RESULTADOS EXPERIMENTALES

1) Difracción de rayos X. DRX

Después de la síntesis de la hidroxiapatita dopada con iones de manganeso se realizó la caracterización por difracción de rayos X con la finalidad de conocer la estructura cristalina del material sintetizado.

En la Figura 11 Difractograma de rayos-X de la muestra HA sintetizada previamente se observa los planos cristalinos (002), (120), (121), (310), (222),(123), (004), (304) y (522), para los ángulos 2θ , 25.895, 28.710, 31.575, 39.495, 46.462, 49.372, 53.246, 63.876 y 77.606 respectivamente, el pico máximo a 31.575 corresponde al plano (121), que es un pico característico de la HA. Estos planos cristalinos son característicos de una estructura hexagonal correspondiente a la hidroxiapatita de acuerdo con la carta cristalográfica JCPDS No. 9-432.

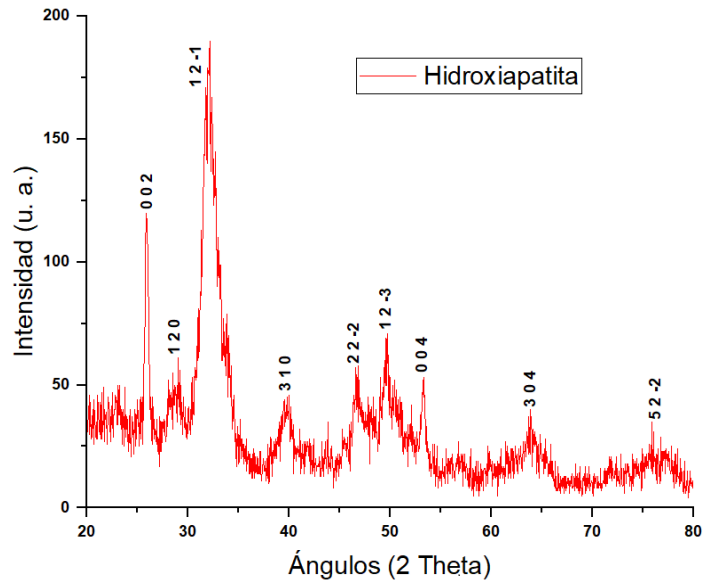
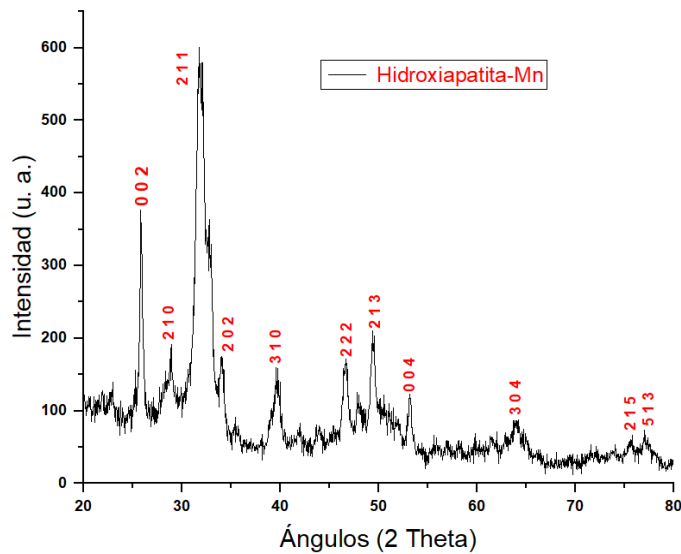


Figura 11. Difractograma de rayos-X de la muestra HA sintetizada previamente.

Mientras que los patrones de difracción de las muestras de HA con Mn^{2+} se observan, en la Figura 12, los mismos planos cristalográficos que para la muestra HA sintetizada previamente. Sin embargo, se observa un desplazamiento de los principales planos cristalográficos (120), (121), (123) y (522) por (210), (211), (213) y (513). Esto se puede atribuir a la presencia de los iones de manganeso dentro de la red cristalina de la HA.

Figura 12. Difractograma de rayos-X de HA dopada con manganeso.



Dado que la comparación de los difractogramas de hidroxiapatita sintetizada previamente e hidroxiapatita combinada con los iones de manganeso aparentemente son idénticos, como se ha demostrado en las imágenes anteriores, se recurrió a analizar algunos de los ángulos de ambas sustancias con plano de refracción comunes, con lo cual se puede demostrar pequeños corrimientos, según la afirmación de Paluszkiwicz, C. et al (2010) de que la hidroxiapatita tiene la capacidad química de intercambiar iones que influyen en la cristalinidad y por lo tanto, como lo aseguran los autores, influye en las propiedades fisicoquímicas y biológicas, esto permite concluir que probablemente sean el resultado de la presencia de iones de manganeso en el cristal de la hidroxiapatita, los ejemplos se encuentran en la Tabla 4 y en la Figura 13. En la Figura 14. se muestra un gráfico donde nos permite visualizar la comparación de las muestras y se puede observar los pequeños corrimientos.

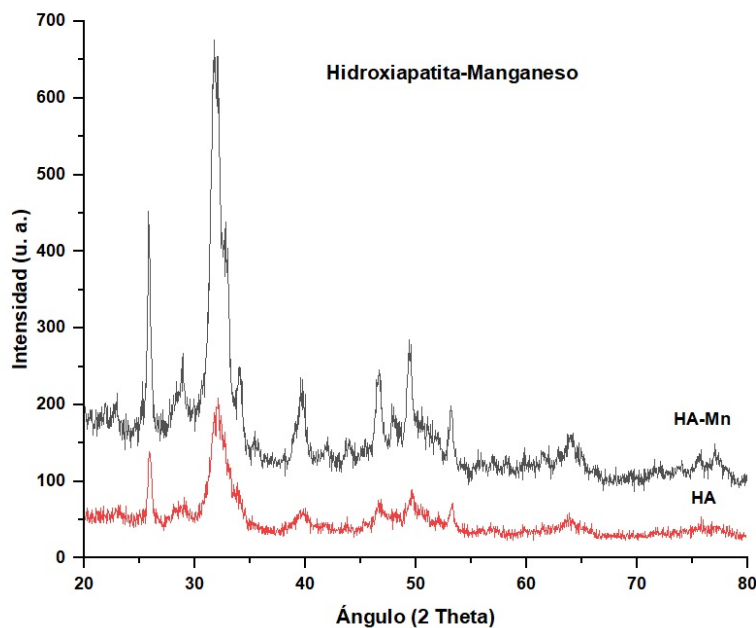


Figura 13. Difractograma de rayos-X de las muestras HA sintetizada /HA dopada con manganeso.

Tabla 4. Ángulos y planos de difracción de HA / HA-Mn.

Ángulos y planos de difracción			
Ejemplo	Ángulos 2θ		Índices (h k l)
	Hidroxiapatita	Hidroxiapatita-Mn	Plano
1	25.895	25.879	0 0 2
2	28.710	28.967	2 1 0
3	31.575	31.774	2 1 1
4	40.169	39.819	3 1 0
5	46.462	46.713	2 2 2
6	49.372	49.469	2 1 3
7	53.246	53.145	0 0 4
8	64.080	63.876	3 0 4
9	77.606	77.177	5 1 3

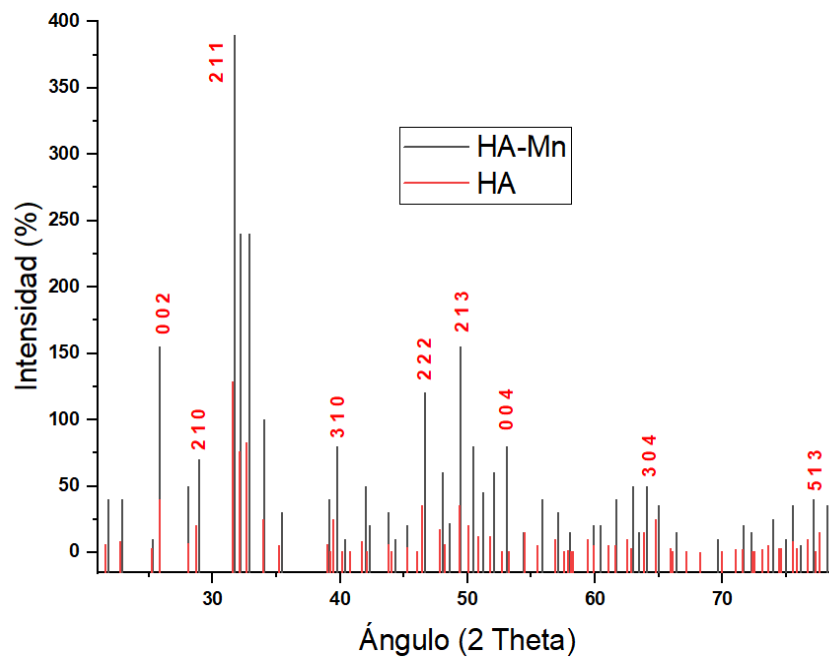


Figura 14. Difractograma comparativa de HA / HA -Mn.

La conclusión de los resultados de difracción de rayos X del material estudiado, donde interaccionan las moléculas de hidroxiapatita con los átomos de manganeso, con base al difractograma que produce y haciendo una comparación con el difractograma de la hidroxiapatita

obtenida anteriormente, se observa que los planos de difracción son los mismos, aunque con cierto corrimiento pero con red cristalina hexagonal y los datos de las longitudes de la celda unitaria así lo corroboran, como se puede observar en la Tabla 5.

Tabla 5. Longitudes de la celda de HA/HA-Mn.

Valores de la celda cristalina		
Longitudes (Å)	Hidroxiapatita	Hidroxiapatita-Mn
a	9.49170	9.41800
b	9.49170	9.41800
c	6.87580	6.88400
Volumen	619.457 Å³	610.602 Å³

2) Infrarrojo con transformadas de Fourier.

Con el propósito de tener un marco de referencia para poder explicar los resultados experimentales del presente trabajo de investigación, se señalan los datos de la hidroxiapatita obtenida experimentalmente previamente, donde se observa la siguiente información, de acuerdo con el espectro observado en la Figura 15.

- a) A 3574 cm^{-1} se tiene una banda de vibración que se asigna al enlace oxígeno-hidrógeno, atribuido a la estructura molecular de la HA.
- b) La banda ancha observada a 3452 cm^{-1} corresponde a la vibración de estiramiento del enlace O-H.
- c) Se observa una banda de vibración a 1645 cm^{-1} correspondiente a la flexión del enlace O-H.
- d) Una banda de vibración de poca intensidad se observa a 1462 cm^{-1} , la cual se atribuye al estiramiento del enlace C=O, que corresponde al ion carbonato (CO_3^{2-}).
- e) El espectro muestra una banda muy intensa a 1037 cm^{-1} que se atribuye al estiramiento asimétrico del ion fosfato (PO_4^{3-}).

- f) En el número de onda 567 cm^{-1} se observa una banda intensa de vibración que se asigna a la flexión del enlace del fósforo con dos oxígenos (O-P-O).

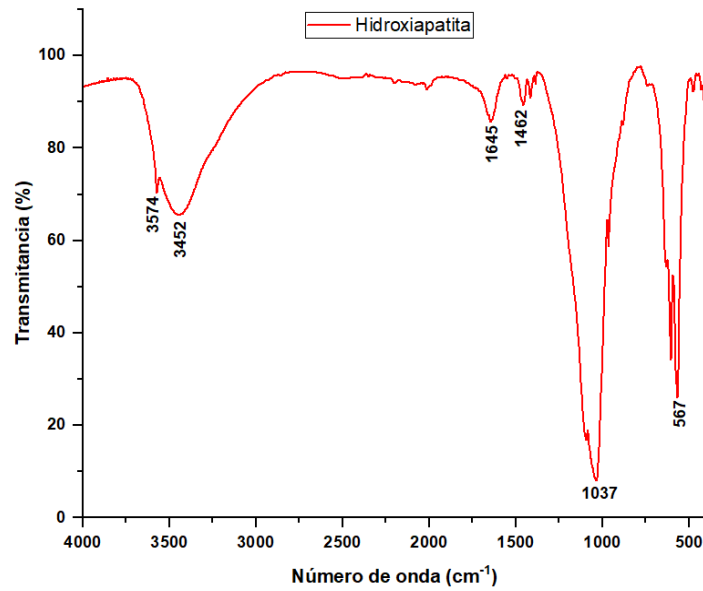


Figura 15. Espectro de HA sintetizada previamente.

El espectro IR de la hidroxiapatita interaccionando con los iones de manganeso se encuentra en la Figura 16, el cual es difícil su análisis, se puede observar solamente con precisión la banda de vibración del enlace P=O a 1029.9 cm^{-1} , por lo tanto, se analizará dividiendo el espectro en dos:

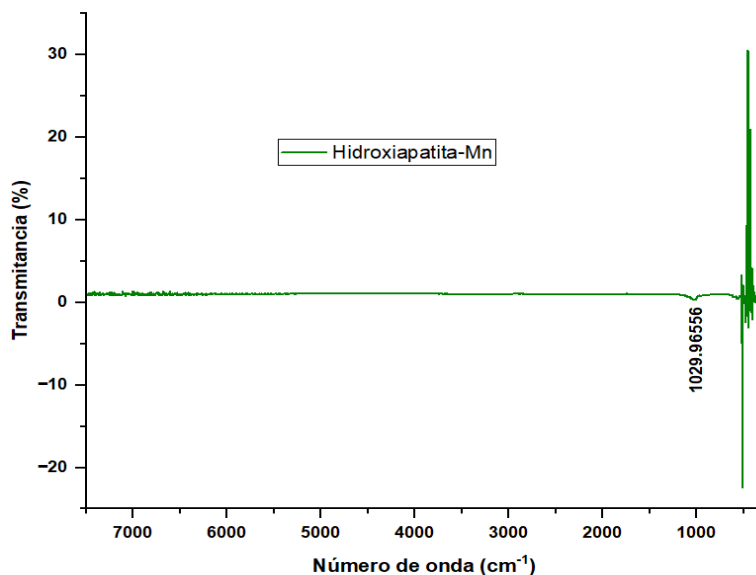


Figura 16. Espectro de HA-Mn.

En la primera parte como muestra la Figura 17, en una región de 500 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} hay una serie de bandas de vibración que corresponden a la hidroxiapatita principalmente, como se puede observar en la siguiente imagen, presentaremos un resumen de las más sobresalientes.

- a) En la banda con número de onda 1091 cm^{-1} , la vibración es característica del ion fosfato (PO_4^{3-}) de acuerdo con lo que señala Paluszkiwicz, C. et al (2010).
- b) Se observa una banda ancha e intensa a 1024 cm^{-1} que corresponde a una vibración de flexión de los enlaces fósforo-oxígeno ($\text{P}=\text{O}$).
- c) En el número de onda 960 cm^{-1} observamos una banda poco intensa que se atribuye a vibraciones simétricas no degeneradas de enlaces fósforo-oxígeno ($\text{P}-\text{O}$) de acuerdo con Paluszkiwicz, C. et al (2010).
- d) En el espectro se observa una banda muy poco intensa a 885 cm^{-1} y se atribuye a la vibración del enlace carbono-oxígeno y que determina la presencia de los iones carbonato (CO_3^{2-}).
- e) A 603 cm^{-1} se observa una banda de vibración característica de la flexión de los enlaces fósforo-oxígeno del ion fosfato de la HA.

- f) También en el número de onda 563 cm^{-1} se observa una banda ancha e intensa que se atribuye a las flexiones del enlace fósforo-oxígeno.

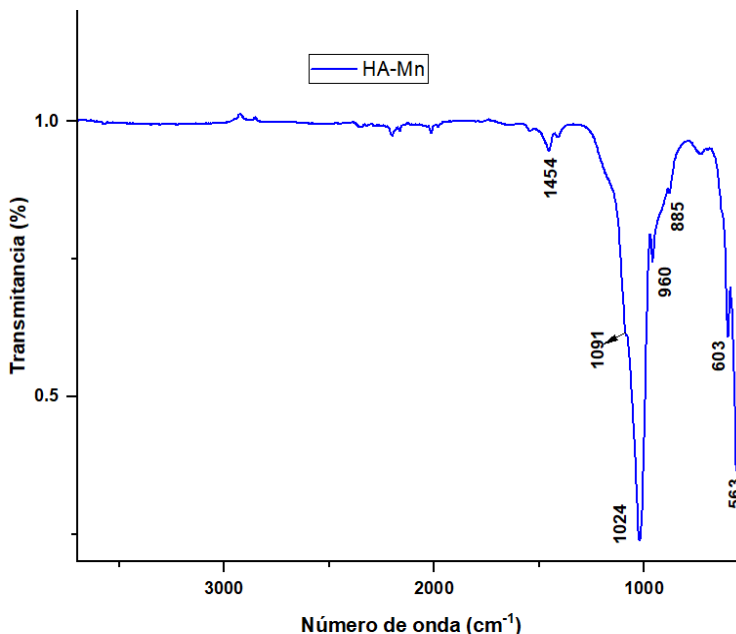


Figura 17. Espectro de HA-Mn en una región de 500 cm^{-1} a 3500 cm^{-1} .

En la segunda parte del espectro, dada la sensibilidad del equipo que capta las vibraciones de las moléculas tanto en el IR cercano y medio, se puede analizar las bandas de vibración que se producen en la región de 670 cm^{-1} a 400 cm^{-1} , como se puede observar en el espectro de la Figura 18 en una región de 400 cm^{-1} a 600 cm^{-1} .

- La banda de vibración que se observa a 468.7 cm^{-1} se puede asignar al enlace calcio-oxígeno de la HA (Ca-O).
- La banda de vibración en 451 cm^{-1} se puede asignar al enlace PO_4^{3-} .
- La banda de vibración de 422 cm^{-1} está relacionada con especies oxidadas de Mn, uno de los estados de oxidación del Mn es 2^+ , era de suponerse que los iones de Ca^{2+} son sustituidos por iones de Mn^{2+} , sin embargo, la sustitución exacta de Ca^{2+} por Mn^{2+} , sigue

siendo un desafío según Pon, On et al (2008) informaron que los iones de Mn^{2+} sustituyeron a los iones de Ca^{2+} .

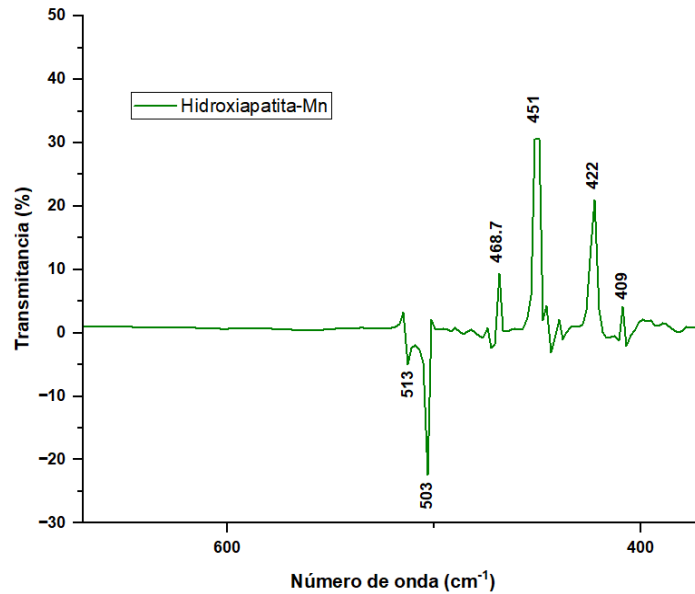


Figura 18. Espectro de HA-Mn en una región de 400 cm^{-1} a 600 cm^{-1} .

Finalmente, analizando la región de IR entre 860 cm^{-1} y 790 cm^{-1} obtenemos una diferencia importante entre el espectro de la hidroxiapatita y la hidroxiapatita dopada con manganeso, análisis que desarrollan Paluszkiwicz, C. et al (2010), donde el espectro de la HA no presenta banda de vibración alguna, se asoma como una línea recta, y cuando la HA es dopada con iones de manganeso, el espectro presenta pequeñas bandas a 818 cm^{-1} y 833 cm^{-1} , que se van incrementando al aumentar la concentración de manganeso, en este trabajo se obtuvo un solo espectro que permite observar tal diferencia entre los dos materiales, tal como se observa en la Figura 19.

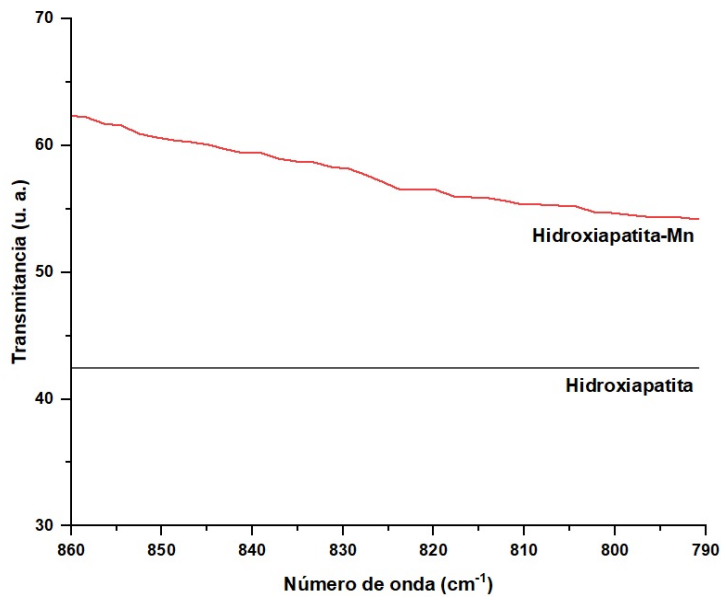


Figura 19. Espectro comparativo en la región 818 cm^{-1} y 833 cm^{-1} .

3) Microscopia electrónica de barrido (SEM)

Los cristales de hidroxiapatita obtenida experimentalmente se muestran en la Figura 20, donde nos permite observar la forma cristalina y el tamaño promedio de las partículas.

Conclusiones:

- 1) Se observa un cúmulo de cristales, hace referencia a una forma cristalina hexagonal.
- 2) El tamaño de las partículas promedio es de 2.5 nm.

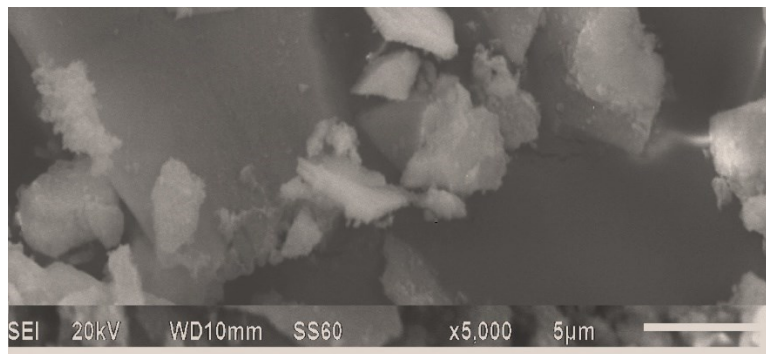


Figura 20. Micrografía de los cristales de la HA sintetizada previamente.

Los cristales de hidroxiapatita interactuando con los iones de manganeso se muestran en la Figura 21, donde nos permite observar la forma cristalina y el tamaño promedio de las partículas.

Conclusiones:

- 1) Se observa un cúmulo de cristales de forma hexagonal.
- 2) El tamaño promedio de las partículas es de 2.56 nm.

Se ha reportado que el Mn^{2+} influye en el tamaño de partícula, como lo señalan Kandori, et al, observaron que al agregar 0.2 moles de iones manganeso durante la síntesis aumenta el tamaño de la estructura de HA. Figura 21

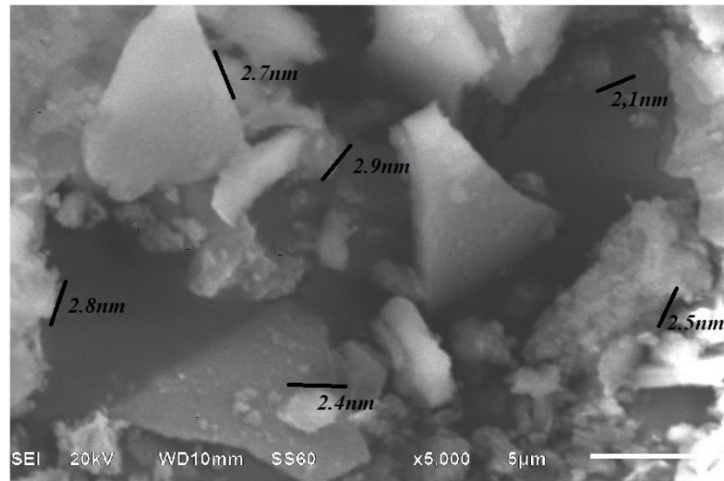


Figura 21. Micrografía de Cristales de HA- Mn.

4) Microanálisis por espectroscopia de dispersión de rayos X. EDS

En la muestra HA sintetizada previamente se observa una morfología irregular característica de la hidroxiapatita con diferentes tamaños y longitudes menores a 3 μm , con una tendencia a formar aglomeraciones. Además, en el espectro EDS se muestra elementos como el calcio, fósforo y oxígeno, los cuales son elementos característicos de la hidroxiapatita con una relación Ca/P de 1.58, observamos valores promedio de carbono de 18.80%, oxígeno de 43.37%, fósforo de 12.45% y calcio de 25.38%, estos resultados son característicos de una hidroxiapatita sintetizada, como se observa en la Figura 22.

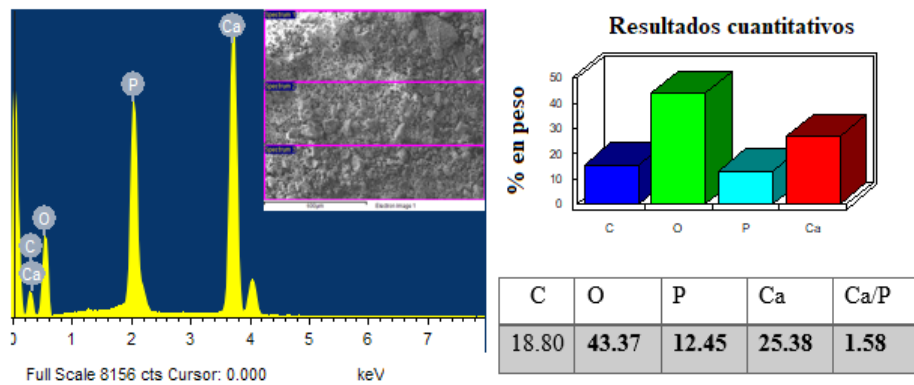


Figura 22. Representación de los elementos químicos que están presentes en la HA.

Mientras que para las muestras HA-Mn se observa una morfología irregular, pero con una menor aglomeración en comparación con la muestra HA sintetizada. En los espectros EDS se observa los elementos calcio, fósforo y oxígeno que pertenecen a la HA, el Mn^{2+} no se encuentra registrado, pero con base a Paluszkiwicz, C. et al (2010) nos dicen que el Mn^{2+} se encuentra presente en la región 6 KeV, como se muestra en la figura 23. si comparamos ambos análisis elementales observamos que en HA sintetizada en la región 6 KeV se encuentra sin apariencia de algún pico, sin embargo, en el análisis elemental de HA-Mn en la región 6 KeV se observan picos que atribuyen a las partículas de Mn^{2+} .

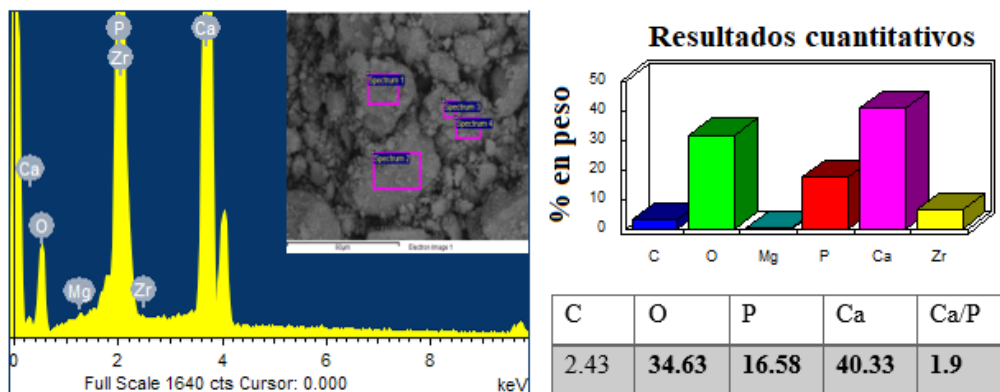


Figura 23. Representación de los elementos químicos que están presentes en la HA-Mn.

CONCLUSIONES

- 1) Se sintetizó la HA dopada con los iones de manganeso por el método de coprecipitación, a partir de la relación estequiométrica correspondiente y manteniendo un pH de 10.
- 2) Analizando los difractogramas de HA y de HA-Mn se determinó que son estructuras cristalinas que mantienen sus planos de refracción con pequeños corrimientos y red cristalina hexagonal.
- 3) Se estudió los espectros de IR con transformada de Fourier de HA y de HA-Mn, en ellos se observó que hay similitud en las bandas de vibración, por lo tanto, pudimos conocer los grupos funcionales que están presentes, sin embargo, al analizar cuidadosamente se detectó que en cierta región del espectro hay presencia de Mn.
- 4) Al examinar por microscopia electrónica de barrido las partículas de los polvos de HA y de HA-Mn, se pudo corroborar que son cristales de parecidos a una estructura hexagonal y que al agregar cierta cantidad de moles de Mn durante la síntesis disminuye el tamaño de la estructura cristalina de HA.
- 5) La caracterización de las muestras por espectroscopia de energía dispersiva nos llevó a determinar la composición química y el porcentaje en que se encuentra cada elemento Ca, P y O, la relación molar Ca/P es de 1.9 esto se debe a la presencia de Mn.

PERSPECTIVAS

1. Los resultados del presente trabajo forman parte de un proyecto más amplio de investigación donde se prepararán materiales con distintos porcentajes de Mn y que serán caracterizados por métodos espectroscópicos.
2. Este proyecto de investigación amplio tiene el propósito de contribuir junto a otras áreas de investigación, que permitan conocer su aplicación en un modelo animal o alguna otra alternativa para resolver el problema de osteoporosis.

BIBLIOGRAFÍA

Chen, S. B., Ma, Y. B., Chen, L. Xian, K. (2010), Adsorption of aqueous Cd²⁺, Pb²⁺, Cu²⁺ ions by nano-hydroxyapatite: Single and multi-metal competitive adsorption study, *Geochemical Journal*, **44 (3)**, 233-239.

Clark, P., Chico, G., Carlo, F., Zamudio, F., Pereira, R., Zanchetta, J., Castillo, J. (2013), Osteoporosis en America Latina: Revision de Panel de Expertos. *Medwave*, **13(8)**, 1-11.

Godavitarne, C., Robertson, J. (2017), Biodegradable materials, *Journal Orthopaedics and Trauma*, **31(5)**, 316 - 320.

Clavijo, J. (2013). Caracterización de materiales a través de medidas de microscopía electrónica de barrido (SEM). *Revista Elementos*, **3**, pp. 133-146.

Crivelli, V. (2015). Síntesis y caracterización espectroscópica de hidroxiapatita obtenida por el método de precipitación, para contribuir en aplicaciones tecnológicas. *Tesis, BUAP*.

Dory, J., Ginebra Molins, M. P. (2015). Influencia de la microestructura de la hidroxiapatita en su carga de superficie. (n.p.): *Universitat Politècnica de Catalunya. Escola Tècnica Superior d'Enginyeria Industrial de Barcelona. Departament de Ciència dels Materials i Enginyeria Metal·lúrgica*. Enginyeria de Materials, **1 – 75**.

Esparza Y., Nava C., Saldaña A., Vásquez J., Farias K., Enríquez A., Gómez J., González L., Corona E. (2016), El sistema RANK/RANKL/OPG y sus implicaciones clínicas en la osteoporosis, www.medigraphic.org.mx, **11 (2)**, 99 – 104.

Fernández Abreu, María Elena, Alves Junior, Clodomiro, González Ruíz, Jesús Eduardo, Valin Fernández, Meyli, & Valin Rivera, José Luis. (2014). Determinación de la bioactividad de capas de alginato de sodio en discos de hidroxiapatita. *Revista Cubana de Investigaciones Biomédicas*, **33 (1)**, 34 - 43.

Figuroa-Rosales, E. X., Benítez-Maldonado, D. V., Martínez-Juárez, J., Hernández-De la Luz, A. D., & Robles-Águila, M. J. (2023). Hidroxiapatita: un biomaterial fuera de serie. *RD-ICUAP*, **9 (25)** 126-134.

Fihri, A., Len, C., Varma, R. S. & Solhy, A. (2017). Hydroxyapatite: A review of synthesis, structure and applications in heterogeneous catalysis. *Coordination Chemistry Reviews*. **347** 48-76

Galicia Ayala José, Diaz José Alfredo, Chávez Sifontes Marvin (2022). Propiedades físicas y químicas de materiales tipo hidroxiapatita sintetizados a partir de residuos de la industria alimentaria mediante el empleo de un método sol-gel modificado. *Revista Minerva*, **249**, 321-330.

García-Garduño, Margarita Victoria, & Reyes-Gasga, José. (2006). La hidroxiapatita, su importancia en los tejidos mineralizados y su aplicación biomédica. *TIP. Revista especializada en ciencias químico-biológicas*, **9 (2)**, 90-95.

González, G. (1997). Series de Fourier, Transformadas de Fourier y Aplicaciones. *Divulgaciones matemáticas*, **5 (1, 2)**, 43-60.

González R., Blardoni F., Maestre H., Pereda O., Pancorbo E., Cienaga M. Long-terms results of the Coralline Porous Hydroxyapatite HAP-200 as bone implant's biomaterial in Orthopedics and Traumatology *Revista Ciencias Biológicas C*, **32 (2)**, 97-101

Jaramillo, Carlos D, Rivera, Jairo A, Echavarría, Alejandro, O'byrne, Johan, Congote, Diego, & Restrepo B, Luis F. (2009). Comparación de las propiedades de osteoconducción y osteointegración de una hidroxiapatita reabsorbible comercial con una hidroxiapatita reabsorbible sintetizada. *Revista Colombiana de Ciencias Pecuarias*, **22(2)**, .117-130.

Jaramillo, D., Chumimarca, L. (2022). Estudio comprensivo de la Transformada de Fourier Discreta para el análisis de señales digitales. *Revista Científica y Tecnológica UPSE*. **9 (1)**, 75-84.

Jones K. W., Gordon B. M. (1989). Trace element determinations with synchrotron-induced x-ray emission. *Analytical Chemistry, ACS Publications*, **61 (5)**, 341A.

L. Gonzalo Sequeda, et al., (2012). Obtención de hidroxiapatita sintética por tres métodos diferentes y su caracterización para ser utilizada como sustituto óseo. *Rev. Colomb. Cienc. Quím. Farm.* **41 (1)**, 50-66.

Medvecky, L., Stulajterova, R., Parilac, L., Trpcevska, J., Durisin, J., Barinov, S. (2006), Influence of manganese on stability and particle growth of hydroxyapatite in simulated body fluid, *Colloids and surfaces A: Physicochemistry and engineering aspects*, **281 (1, 3)**, 221-229.

Mendoza Rayo Dario (2014). Reacciones de acoplamiento cruzado de Susuki-Miyaura catalizada por el complejo de 4-AAP-Pd (II). Tesis.

Paluszkiewicz, C., Slószarczyk, A., Pijocha, D., Sitarz, M., Bucko, M., Zima, A., Chróścicka, A., Lewandowska, M. (2010), Synthesis, structural properties and thermal stability of Mn-doped hydroxyapatite, *Journal of molecular structure*, **976**, 301-309.

Pérez Rojas José Miguel, Maroto Fernández Karen Eudolia (2018). Osteoporosis Primaria: Estratificación del riesgo de fractura en la atención primaria. *Medicina Legal de Costa Rica Edición virtual*. **35**.

Pérez, P. Araceli (2011). Síntesis y caracterización espectroscópica de la nanohidroxiapatita dopada al 0.001 % con calcitriol". *Tesis, BUAP*.

- Rojas, R., Sepúlveda, N., Cartes, R. (2020), Uso de hidroxiapatita como recubrimiento en odontología. Una revisión breve, *Applied Sciences in Dentistry*, **1 (3)**, 7-13
- R. Ruiz Santos, (2016). Desarrollo y Caracterización de Nanocompuesto PVA/HAp por Electrohilado y su Respuesta Biológica. *Centro de Investigación de Materiales Avanzados*, **1-120**.
- Skoog Douglas A., Holler F. James, Crouch Stanley R. (2018), Principios de análisis instrumental, *CENGAGE, México*.
- Slószarczyk, A. (1997), Bioceramika hidroksyapatytowa, *Papero f the commis ceramic science, ceramics*, Vol. 51, Cracow
- Sosa Enríquez, M., Díez Pérez, A: (2009). Osteoporosis, Concepto, Etiopatogenia, Clínica. *Revista Clínica Española*. **209**, 3-9.
- Syed Sibte Asghar Abidi, Qasim Murtaza (2014). Synthesis and Characterization of nanohydroxyapatite powder using wet chemical precipitation reaction. *Journals of Materials Science & Technology*, **30 (4)**, 307 – 310.
- Szczés, A., Holysz, L. & Chibowski, E. (2017). Synthesis of Hydroxyapatite for biomedical applications. *Advances in Colloid and Interface Science*. **249**, 321 – 330.
- Z. Sheikh, S. Najeeb, Z. Khurshid, (2015), Biodegradable materials for bone repair and tissue engineering applications, *Materials*. MDPI AG, **5744-5794**.
- Vilá, A., Comerma, A., Trenado, J., Arbat, A., Gascon, D., Garrido, L., Diáñez, A. (2010). SEM/FIB for characterization of nanosized imagers, *Procedia Engineering*, **5**, 697-700.
- Webster, T., Massa, E., Smith, J., Slamovich, E. (2004). Osteoblast response to hydroxyapatite doped with divalent and trivalent cations. *Biomaterials*, **25 (11)** 2111-2121.