









## Caracterización de tintas de cemento de fosfato de calcio con adición de Poloxámero 407 para su posible aplicación en impresión 3D

### Characterization of Calcium Phosphate Cement Inks with Added Poloxamer 407 for Potential Application in 3D Printing

  María P. Sarmiento <sup>1</sup>;  
 Juan F. Hernández-Ruiz <sup>2</sup>;  
 Jeisson S. Ruiz <sup>3</sup>;  
 Daniel Moreno <sup>4</sup>;  
 María E. López <sup>5</sup>

<sup>1</sup> Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Materiales y Recubrimientos Cerámicos (GIMACYR), Medellín-Colombia, [mpaula.sarmiento@udea.edu.co](mailto:mpaula.sarmiento@udea.edu.co)

<sup>2</sup> Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Materiales y Recubrimientos Cerámicos (GIMACYR), Medellín-Colombia, [juanf.hernandez@udea.edu.co](mailto:juanf.hernandez@udea.edu.co)

<sup>3</sup> Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Materiales y Recubrimientos Cerámicos (GIMACYR), Medellín-Colombia, [jeisson.ruiz@udea.edu.co](mailto:jeisson.ruiz@udea.edu.co)

<sup>4</sup> Universitat Politècnica de Catalunya, Grupo Biomateriales, Biomecánica e Ingeniería de Tejidos (BBT), Barcelona-España. Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Materiales y Recubrimientos Cerámicos (GIMACYR), Medellín-Colombia, [daniel.morenod@udea.edu.co](mailto:daniel.morenod@udea.edu.co)

<sup>5</sup> Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación en Materiales y Recubrimientos Cerámicos (GIMACYR), Medellín-Colombia, [esperanza.lopez@udea.edu.co](mailto:esperanza.lopez@udea.edu.co)

---

#### Cómo citar / How to cite

M. P. Sarmiento; J. F. Hernández-Ruiz; J. S. Ruiz; D. Moreno; M. E. López, "Caracterización de tintas de cemento de fosfato de calcio con adición de Poloxámero 407 para su posible aplicación en impresión 3D", *Tecnológicas*, vol. 25, nro. 53, e2276, 2022. <https://doi.org/10.22430/22565337.2276>

---

## Resumen

La impresión 3D de biomateriales es una tecnología de gran auge para la fabricación de injertos aptos para la reparación de defectos óseos con geometrías complejas. Los cementos de fosfato de calcio (CFC) son biocerámicos empleados en la medicina ortopédica debido a su similitud con la fase mineral del hueso, la capacidad para ser moldeados como una pasta y endurecer in situ. La impresión 3D de CFC potencializaría su aplicación al permitir cirugías reconstructivas de defectos con geometrías complejas, sin embargo, una limitante es la baja inyectabilidad de los CFC debido a la separación de fases que ocurre durante la inyección de la pasta. En este trabajo se ha estudiado la implementación de un polímero termosensible como el Poloxámero 407 para generar una tinta inyectable. Dicha tinta ha sido formulada para contener 5 % de hidroxiapatita carbonatada tipo B como agente nucleante biocompatible y biodegradable. Se evaluaron adiciones de soluciones acuosas de Poloxámero 407 al 0 %, 20 % y 40 % en peso como fase gel a una relación líquido/polvo de 0,75 mL/g. Se determinó el coeficiente de inyectabilidad, la cohesión de las tintas y se caracterizó la resistencia a la compresión de los cementos empleando análisis Weibull, determinado que la adición de polímero disminuye las propiedades mecánicas de los CFC en un 52,68 % y 81,23 %, respectivamente, en relación con el CFC de control (0%), atribuido a una menor densificación del cemento. Se concluyó que las adiciones del Poloxámero 407 no interfieren en la precipitación de hidroxiapatita deficiente en calcio ni en la degradación in vitro de los cementos y favorece el comportamiento de la tinta para su posible implementación en impresión 3D.

## Palabras clave

Impresión tridimensional por extrusión, inyectabilidad, fosfato tricálcico, poloxámero 407, tintas de cemento de fosfato de calcio.

## Abstract

3D printing of biomaterials is a growing technology in the manufacture of grafts suitable for the repair of bone defects with complex geometries. Calcium phosphate cements (CFC) are bioceramics used in orthopedic medicine due to their similarity to the mineral phase of bone, the ability to be molded as a paste and to harden in situ. The 3D printing of CFC would potentialize their application by allowing reconstructive surgeries of defects with complex geometries, however, a limitation is the low injectability of CFCs due to the phase separation that occurs during the injection of the paste. In this work, the implementation of a thermosensitive polymer such as Poloxamer 407 has been studied to generate an injectable ink. Such ink has been formulated to contain 5% of carbonated hydroxyapatite type B as a biocompatible and biodegradable nucleating agent. Additions of 0 %, 20 % and 40 % Wt aqueous solutions of Poloxamer 407 were evaluated as gel phase at a liquid/powder ratio of 0.75 mL/g. The injectability coefficient, the cohesion of the inks and the compressive strength of the cements using Weibull's analysis were implemented, determining that the addition of polymer decreases the mechanical properties of the CFC by 52.68 % and 81.23 %, respectively with relation to the control CFC (0%), attributed to a lower densification of the cement. It was concluded that the additions of Poloxamer 407 do not interfere in the precipitation of calcium-deficient hydroxyapatite nor in the in vitro degradation of cements and favors the ink behavior for its possible implementation in 3D printing.

## Keywords

Calcium phosphate cement inks, extrusion three-dimensional printing, injectability, poloxamer 407, tricalcium phosphate.

## 1. INTRODUCCIÓN

A pesar de la estructura resistente de los huesos, estos tienden a ser susceptibles a cambios en su anatomía o fisiología afectando así la regeneración de las células óseas, su crecimiento y su rigidez, lo que conlleva a problemas de salud [1]. Entre las enfermedades óseas más comunes se encuentran las osteomielitis, el cáncer de hueso y la osteoporosis, siendo esta última la enfermedad que más afecta a la población en el mundo provocando la disminución en la densidad ósea y, por tanto, la cantidad y la calidad del hueso, lo que produce un aumento de la fragilidad ósea y un potencial riesgo de fractura. Este tipo de enfermedad afecta al sexo masculino en edades superiores a los cincuenta años y al sexo femenino durante el periodo de menopausia debido a la reducción de los niveles de estrógenos [2],[3].

Según la fundación internacional de osteoporosis (IOF), una de cada tres mujeres y uno de cada cinco hombres mayores a cincuenta años sufrirá una fractura por osteoporosis, lo que podrá ir en aumento debido a que según la Organización de las Naciones Unidas (ONU) para el año 2050 habrá en el planeta más de 9700 millones de habitantes, cifra que incluirá 2100 millones de personas que habrán cumplido los 60 años [4]. Las cirugías basadas en la implantación de injertos óseos para la reparación de fractura o fisuras óseas se han convertido en un suceso frecuente en la medicina ortopédica, por lo que la implementación de materiales con alta integración al hueso es necesario. Entre estos, se destacan los biocerámicos y especialmente los cementos de fosfato de calcio (CFC), ya que son una alternativa prometedora para ser usados en las cirugías ortopédicas.

En la actualidad el abanico de biocerámicos aptos para implementación en hueso va desde la hidroxiapatita estequiométrica (HA) y las Hidroxiapatitas Carbonatadas tipo A (HAC-A), B (HAC-B) y AB (HAC-AB), hasta los vidrios bioactivos y los fosfatos tricálcicos (FTC), siendo los polimorfos  $\alpha$  y  $\beta$  los más importantes, estudiados y utilizados en la regeneración de tejido óseo [1], [5]–[7]. Los CFC son materiales de injerto óseo basados en ortofosfatos de calcio ( $\text{CaPO}_4$ ). Este tipo de biocerámico se caracteriza por la gran similitud con la fase mineral del hueso, la capacidad que exhiben para la osteoconducción, la bioactividad y la biodegradabilidad dentro del cuerpo humano, además de ser fácilmente manipulables, lo cual los hace candidatos para la implementación en cirugías poco invasivas y en sitios con defectos de alta complejidad o irregulares [1],[4],[8]. Entre las desventajas que poseen los CFC, se encuentra su baja resistencia mecánica debido a su alta porosidad y al bajo grado de entrecruzamiento de los cristales de hidroxiapatita deficiente en calcio (HADC) producto de la reacción de fraguado del cemento, lo que limita la zona de implantación a lugares donde el hueso este sometido a bajas cargas y esfuerzos [9]–[13].

Se ha estudiado que, al adicionar cantidades de HA a los CFC, las propiedades mecánicas se ven favorecidas debido a la presencia de mayores puntos de nucleación para la HADC [9].

Por otro lado, el grado de inyectabilidad de la pasta cerámica, es decir, la capacidad que tiene el material para ser inyectado a través de un orificio pequeño sin necesidad de la aplicación de grandes esfuerzos, se ve desfavorecida por la separación de las fases líquida y sólida durante el proceso de inyección de la pasta en el defecto óseo; por lo que se ha estudiado que una de las alternativas para disminuir la separación de fases de la pasta, es aumentar la viscosidad de esta al incorporar un aglutinante de alta viscosidad como fase líquida para obtener lo que se denomina como tintas de CFC aptas para impresión 3D por extrusión [14–16]. Para tal caso se han implementado polímeros termosensibles como el Poloxámero 407 el cual tiene la propiedad de conversión sol-gel por efecto de la temperatura. El Poloxámero 407 es una clase de copolímero tribloque compuesto de una cadena central hidrofóbica de

polióxido de propileno (PPO) entre dos cadenas hidrofílicas de polióxido de etileno (PEO) que le confiere propiedades como la termosensibilidad y la formación micelar, además de ser biodegradable y soluble en condiciones fisiológicas, lo que favorece la inyectabilidad de la pasta cerámica promoviendo su aplicación en manufactura aditiva más específicamente en el área de impresión por extrusión, permitiendo obtener geometrías altamente complejas que posibiliten la regeneración ósea óptima cuando es implantado en el cuerpo humano [16]–[19].

La manufactura aditiva (MA) o impresión 3D es un método de procesamiento donde se realiza la fabricación de piezas mediante la deposición del material capa por capa a partir de un diseño en dos dimensiones. Este tipo de procesamiento ofrece ventajas sobre otros ya que conduce a una mayor utilización de material, bajos costos de procesamiento y permite la fabricación de piezas con geometrías altamente complejas sin necesidad de procesos posteriores de acabado debido a que las estructuras impresas son iguales al modelo final; es por esto que la manufactura aditiva es una técnica de procesamiento altamente prometedora para la producción de andamios porosos que cumplan con todas las características en cuanto a tamaño, forma e interconectividad de los poros para favorecer el crecimiento de las células óseas manteniendo unas propiedades mecánicas aceptables para este tipo de aplicación [20],[21].

En este trabajo se determinó la influencia de la concentración de Poloxámero 407 en la fase líquida sobre las propiedades fisicoquímicas y de inyectabilidad de un cemento de fosfato de calcio compuesto de FTC- $\alpha$  y 5% en peso de HAC-B, con el fin de obtener un material inyectable, bioactivo y biodegradable que pueda ser utilizado en el área de la impresión 3D con aplicación como injerto óseo de defectos complejos.

## **2. METODOLOGÍA EXPERIMENTAL**

### **2.1. Preparación de los precursores del CFC**

#### ***2.1.1 Síntesis de FTC- $\alpha$***

La síntesis de FTC- $\alpha$  se realizó siguiendo los lineamientos propuestos por [22], en los cuales básicamente, se emplean los reactivos hidrógeno fosfato de calcio ( $\text{CaHPO}_4$ ) marca Alfa Aesar y carbonato de calcio ( $\text{CaCO}_3$ ) marca Merck los cuales se mezclan a una relación molar 2:1, se introducen en un crisol de platino y se calienta en un horno hasta los 1400 °C para promover la Reacción 1. Después de un sostenimiento de dos horas a dicha temperatura, se lleva a temperatura ambiente a una velocidad de enfriamiento de 10 °C/min con el objetivo de estabilizar la fase alfa deseada a temperatura ambiente.



El FTC- $\alpha$  obtenido se lleva a molienda empleando un molino centrífugo, marca S1000 Restch durante 15 minutos a 500 RPM para finalmente tamizar, empleando un tamiz malla #500 de la serie Tyler, a fin de obtener partículas menores a 25  $\mu\text{m}$ .

#### ***2.1.2 Síntesis de HAC-B***

La síntesis de HAC-B se realiza por el método de precipitación en medio húmedo. Inicialmente se disuelve nitrato de calcio ( $\text{Ca}(\text{NO}_3)_2$ ) en agua desionizada con agitación magnética constante en un vaso reactor. Una vez disuelto el reactivo, se hace el cierre del

reactor y alrededor del mismo se dispone un baño de aceite a una temperatura de 95 °C con agitación constante y flujo de argón como gas inerte para evitar la carbonatación de las apatitas precipitadas debido al gas carbónico de la atmósfera. Obtenida la temperatura deseada, se adiciona, a una velocidad de 10 mL/min con ayuda de una bomba peristáltica, una solución de bicarbonato de amonio ( $\text{NH}_4\text{HCO}_3$ ) y fosfato diamónico ( $\text{NH}_4\text{H}_2\text{PO}_4$ ) hasta agotar totalmente la solución para comenzar el tiempo de maduración donde se conservan las condiciones de temperatura, agitación e ingreso de argón durante 30 min para finalmente, separar el sobrenadante, realizar el lavado del precipitado con agua desionizada, filtrar el producto obtenido y dejar secar durante doce horas a 80 °C en una estufa de secado [23]–[25].

### **2.1.3 Soluciones de Poloxámero 407**

El Poloxámero 407 se adquirió comercialmente como reactivo químico con el nombre de Pluronic® F-127 de la marca Sigma Aldrich, el cual se encuentra en forma de escamas con un peso molecular de ~12600 g/mol. Las soluciones se obtuvieron a partir de la disolución de las escamas sólidas del Pluronic® F-127 en agua desionizada en concentraciones de 20 % y 40% en peso debido a la insolubilidad que presenta por debajo de este rango. Para la preparación de dichas disoluciones se empleó una plancha de agitación magnética y un baño de hielo para favorecer la disolución del polímero [26].

### **2.2. Elaboración de los CFC**

Se homogenizó en un mortero los precursores sólidos FTC- $\alpha$  + 5 % en peso de HAC-B en función de la cantidad de FTC- $\alpha$  deseada. Se preparó el CFC a una relación L/P de 0,75 mL/g con agua desionizada para la tinta de control (CFC-0 % F-127) y las soluciones de Poloxámero 407 concentradas al 20 % y 40 % para las tintas CFC-20 % F-127 y CFC-40 % F-127, respectivamente; para la evaluación mecánica, se moldearon probetas cilíndricas siguiendo la norma ASTM C1424 para la evaluación de la compresión axial de cerámicos avanzados, evitando tiempos prolongados de moldeo, lo cual puede favorecer el endurecimiento de las tintas, la pérdida de manejabilidad y la formación de poros por la poca homogeneidad dentro del molde [14],[27].

El proceso de fraguado se realizó en un incubador (Heidolph Instruments Incubator 1000) a una temperatura de 37 °C disponiendo los moldes dentro de un recipiente con solución salina (NaCl al 0,9 % m/v) a fin de simular las condiciones fisiológicas. El proceso de fraguado se realizó en dos etapas, según protocolos ya establecidos. La primera, consistió en un fraguado en alta humedad durante 24 horas; en la segunda, las probetas fueron sumergidas en la solución durante siete días, posteriormente, se realizó el desmoldeo y pulido manual de las probetas fraguadas empleando papel de lija.

### **2.3. Caracterización fisicoquímica**

Los polvos precursores (FTC- $\alpha$  y HAC-B) y las tintas se caracterizaron empleando fluorescencia de rayos X (FRX) mediante un espectrómetro Thermo Fisher Scientific con fuente de Rodio-Paladio (Rh-Pd), con el fin de determinar la composición química y de asegurar una relación molar Ca/P adecuada. Para determinar las fases cristalinas obtenidas en cada precursor, se utilizó la difracción de rayos X (DRX) empleando un equipo PANalytical de referencia Empyrean, con fuente de radiación de Cobre ( $\text{Cu } \alpha$ ,  $\lambda = 1,5418 \text{ \AA}$ ) a 45 kV y 40 mA realizando un barrido en el rango  $2\theta$  de 5° a 90° a un paso de 0,01° por segundo. Las fases obtenidas fueron identificadas mediante la comparación con los estándares JCPDS 09-

0348 para FTC- $\alpha$ ; 09-0169, para FTC- $\beta$ ; y 46-905, para HADC. La espectroscopía infrarroja con transformada de Fourier (FTIR) se usó para corroborar los enlaces químicos presentes, utilizando un equipo PelkinElmer en modo reflectancia total atenuada (ATR) para lo cual se realizó un barrido en número de onda en el rango de 3200 a 350  $\text{cm}^{-1}$ . Finalmente, se realizó microscopía electrónica de barrido (MEB) con el fin de observar la morfología obtenida, utilizando un equipo JOEL JSM 6490 LV de alto vacío a 20 kV. El Poloxámero 407 se caracterizó mediante FTIR y DRX empleando los mismos equipos y parámetros mencionados anteriormente.

Se determinó la densidad aparente y porosidad aparente abierta de los cementos fraguados empleando la norma europea para cerámica avanzada DIN EN 1389, donde se determinaron tres diferentes tipos de masa: la masa seca durante 24 horas a 80 °C, la masa aparente de la muestra sumergida durante 24 horas en agua desionizada, permitiendo el llenado de los poros abiertos y, por último, la masa de la muestra impregnada de líquido después de ser secada superficialmente con un papel absorbente para posteriormente ser pesada en aire [28].

Los ensayos de inyectabilidad y cohesión de las tintas se realizaron siguiendo los lineamientos propuestos por [14]. Para la inyectabilidad se empleó una máquina universal de ensayos Shimadzu AGS X con celda de carga de 50 kN a una velocidad de ensayo de 15 mm/min y una jeringa con capacidad de 5 ml con diámetro del extrusor de 13 mm y diámetro de la boquilla de salida de 2 mm. El extruido se analizó cualitativamente en términos de conservación de la forma después del proceso de extrusión y cuantitativamente se determinó el porcentaje de inyectabilidad (Iny %), empleando (1), donde  $W_e$  es el peso de la jeringa vacía,  $W_f$  es el peso de la jeringa llena de pasta y  $W_a$  es el peso de la jeringa después de la prueba de inyección. La cohesión de las pastas de CFC se evaluó luego de ser inyectados en solución salina (NaCl al 0,9 % p/v) a 37 °C. Para esto se extruyeron 2 ml de las pastas en recipientes con solución y se inspeccionó visualmente su comportamiento inmediatamente después de la extrusión y después de 24 horas [14].

$$Iny \% = \frac{w_f - w_a}{w_f - w_e} * 100 \quad (1)$$

#### 2.4. Caracterización mecánica

Se caracterizó mecánicamente los CFC empelando probetas moldeadas manualmente con geometría cilíndrica con dimensiones de 6,35 mm de diámetro y 12,70 mm de altura; para el ensayo se empleó una máquina universal de ensayos Shimadzu AGS X con celda de carga de 50 kN. Los resultados obtenidos en el ensayo de compresión axial se analizaron por medio de un análisis de distribución de Weibull para 15 probetas ensayas de cada CFC [27].

El procedimiento efectuado para el cálculo y gráfico de la probabilidad de fallo del material se realizó mediante (2) propuesta por [29], donde  $N$  representa el número total de muestras e “ $i$ ” los valores de esfuerzo reportados en orden ascendente.

$$P_{fi} = \frac{i - 0,5}{N} \quad (2)$$

Posteriormente, para calcular las distribuciones acumuladas se empleó (3), donde  $P_f(a)$  corresponde a la probabilidad de falla del material a cierto esfuerzo aplicado  $a$ ,  $m$  es el módulo de Weibull y  $\sigma_0$  es la resistencia para la cual el 63 % de las muestras fallan.

$$P_f(\sigma) = 1 - \exp\left(-\left(\frac{\sigma}{\sigma_0}\right)^m\right) \quad (3)$$

## 2.5. Pruebas in vitro

A modo de análisis comparativo, se estudió la degradación acelerada *in vitro* de los CFC, siguiendo los lineamientos propuestos por [30]. Se utilizaron probetas moldeadas con dimensiones de 3 mm de altura por 6 mm de diámetro, después de finalizado el proceso de fraguado de las probetas, se dejaron secar durante doce horas a 80 °C y se tomó su peso inicial. Las probetas fueron sumergidas y puestas en agitación constante a 100 RPM en 5 ml de la solución ácida compuesta por ácido clorhídrico (HCl) 0,01M y cloruro de sodio (NaCl) 0,14 M a 37 °C y un pH igual a 2; cada hora, durante ocho horas, fue renovada la solución para evitar el cambio de pH y la alteración del proceso de degradación; pasadas las ocho horas, las probetas fueron lavadas con agua desionizada y secadas durante doce horas a 80 °C para, finalmente, obtener su peso final.

## 3. RESULTADOS Y ANÁLISIS

### 3.1 Caracterización de los precursores

#### 3.1.1 FRX de los precursores FTC- $\alpha$ y HAC-B

Los resultados FRX de los polvos de FTC- $\alpha$  y de HAC-B se presentan en la Tabla 1. La relación Ca/P obtenida fue de 1,47 para el FTC- $\alpha$  y de 1,73 para la HAC-B, que corrobora la correcta síntesis de estos reactivos al compararlos con lo reportado por otros autores donde presentan valores de Ca/P de 1,5 y 1,67 respectivamente [11]. El aumento en la relación Ca/P de la HAC-B en comparación con la HA estequiométrica, se debe a la sustitución del ion fosfato por el ion carbonato, ocasionando una disminución en la cantidad de P [8],[11],[22],[31].

**Tabla 1.** Contenido de Ca y P elemental en porcentaje en peso y moles; relación Ca/P de los polvos precursores. Fuente: elaboración propia.

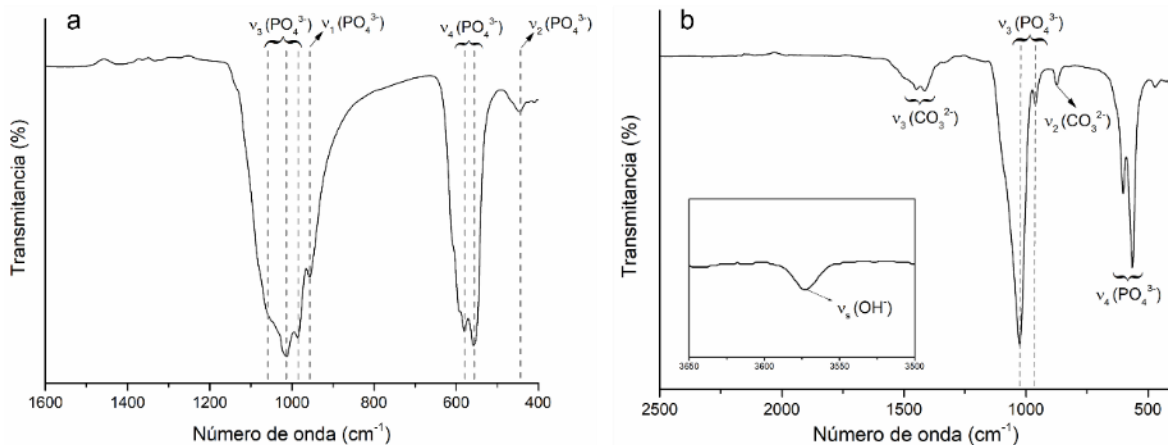
	% peso		Moles		Relación molar Ca/P
	Ca	P	Ca	P	
FTC- $\alpha$	37,58	19,77	0,93	0,63	1,47
HAC-B	41,15	18,47	1,02	0,59	1,73

#### 3.1.2 FTIR de los precursores FTC- $\alpha$ y HAC-B

La Figura 1 muestra los espectros FTIR de las muestras FTC- $\alpha$  e HAC-B obtenidas. Finalizado el proceso de síntesis, se corrobora la transformación y estabilización de la fase  $\alpha$  del FTC a temperatura ambiente por la presencia de los modos de vibración característicos del ion  $\text{PO}_4^{3-}$  presentados a continuación (Figura 1a), la banda más amplia correspondiente a los números de onda 1058, 1013 y 984  $\text{cm}^{-1}$  indican el estiramiento antisimétrico ( $\nu_3$ ) del enlace P-O; a 954  $\text{cm}^{-1}$  se presenta el estiramiento simétrico ( $\nu_1$ ) del enlace P-O; en los números de onda 558 y 580  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra la flexión antisimétrica ( $\nu_4$ ) del enlace P-O; y finalmente, a 444  $\text{cm}^{-1}$ , se presenta el balanceo simétrico ( $\nu_2$ ) del enlace P-O [22],[32].

En cuanto a la HAC-B se observan, según la Figura 1b, los picos con mayor intensidad identificados en los números de onda 1024 y 960  $\text{cm}^{-1}$  que corresponden al estiramiento

asimétrico ( $\nu_3$ ) del ion  $\text{PO}_4^{3-}$ , las bandas a 502 y 564  $\text{cm}^{-1}$  son indicativas del estiramiento simétrico ( $\nu_4$ ) del ion  $\text{PO}_4^{3-}$  y el pico correspondiente al número de onda 3572  $\text{cm}^{-1}$  se atribuye al estiramiento ( $\nu_s$ ) del ion  $\text{OH}^-$  representativo en la hidroxiapatita. Se corroboró la sustitución iónica esperada para la HAC-B representada en los picos ubicados en 1450-1414 ( $\nu_3$ ) y 874 ( $\nu_2$ )  $\text{cm}^{-1}$  atribuidos a la vibración de estiramiento antisimétrica del enlace C-O presente en el ion ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) [33],[34].



**Figura 1.** Espectro infrarrojo. FTC- $\alpha$  (a), HAC-B (b). Fuente: elaboración propia.

### 3.1.3 DRX y MEB de los precursores FTC- $\alpha$ y HAC-B

En la Figura 2a-b se muestran las imágenes MEB obtenidas para los polvos de FTC- $\alpha$  (Figura 2a) y HAC-B (Figura 2b). Para el FTC- $\alpha$  se aprecia una amplia distribución de tamaños de partícula con geometría irregular y bordes redondeados logrado por el proceso de molienda al que fue sometido; de igual forma se puede apreciar aglomeración entre partículas lo que puede atribuirse a humedad presente. Para la HAC-B se puede apreciar el tamaño submicrométrico que se obtiene por la ruta de procesamiento utilizada y la aglomeración de las partículas atribuida a su tamaño e higroscopicidad.

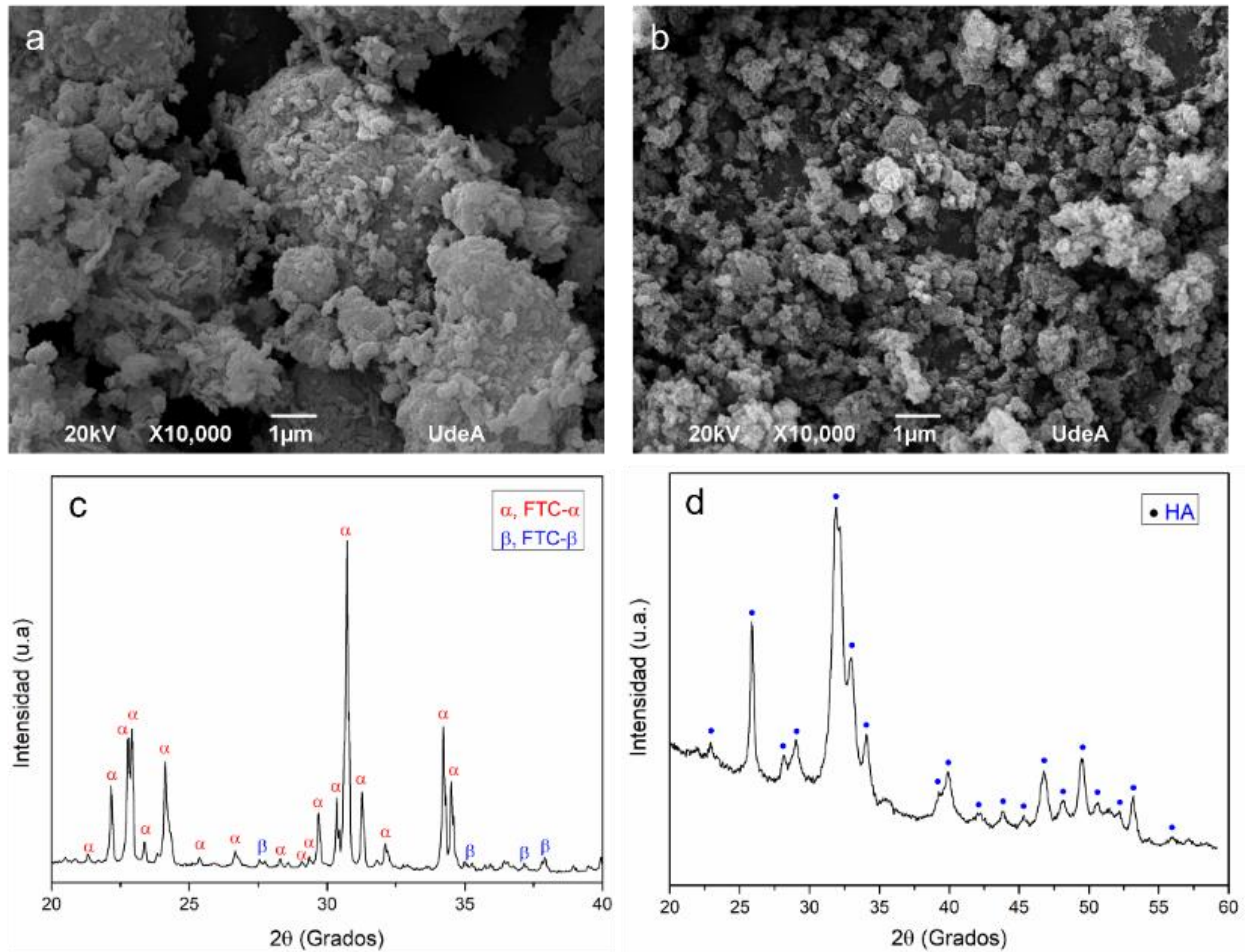
Se presenta en la Figura 2c-d el DRX de los precursores FTC- $\alpha$  (Figura 2c) y HAC-B (Figura 2d). Se tiene que los picos corresponden principalmente a la estabilización de FTC- $\alpha$  a temperatura ambiente obtenida gracias al tratamiento térmico y que, de igual forma, hay presencia poco representativa de fase  $\beta$  en la muestra [14],[22]. El difractograma de rayos X para la muestra de HAC-B evidenció la presencia de hidroxiapatita por la correspondencia de los picos y la baja cristalinidad que presenta debido a la distorsión de los parámetros de red de la hidroxiapatita a causa de la sustitución iónica del ion  $\text{PO}_4^{3-}$  por el ion  $\text{CO}_3^{2-}$  [34].

### 3.1.4 FTIR y DRX del Poloxámero 407

El espectro IR del Poloxámero 407 se muestra en la Figura 3a donde se destacan los picos característicos presentes a 2972 y 2880  $\text{cm}^{-1}$  atribuidos a los grupos funcionales  $\text{CH}_3$  y  $\text{CH}_2$ , respectivamente; a 1466  $\text{cm}^{-1}$  se encuentra presente la flexión del grupo funcional CH; a 1346  $\text{cm}^{-1}$  se presenta el aleteo del grupo funcional  $\text{CH}_2$  con la flexión de estiramiento del enlace C-C; también se puede ver el balanceo del grupo funcional  $\text{CH}_2$  a 1240  $\text{cm}^{-1}$ . Las vibraciones de estiramiento a 1100 y 960  $\text{cm}^{-1}$  están atribuidas a los enlaces C-O y C-O-C, respectivamente; y finalmente, a 840  $\text{cm}^{-1}$ , se presenta el balanceo del grupo funcional  $\text{CH}_2$  [35],[36].



Debido a que el Poloxámero 407 es un polímero semicristalino compuesto por fases cristalinas de polióxido de etileno (PEO) y fases amorfas de polióxido de propileno (PPO,) en la Figura 3b se muestra el patrón de difracción de rayos X que confirma su carácter semicristalino. Los dos picos de mayor intensidad a  $19^\circ$  y  $23^\circ$  corresponden a los planos (110) y (200) de la fase cristalina del polímero [37],[38]. Los demás picos presentes de más baja intensidad se pueden atribuir a la presencia de impurezas relacionadas con algunos residuos del bloque PEO-PPO [39].



**Figura 2.** Imágenes MEB a) FTC-α, b) HAC-B, y DRX de c) FTC-α, d) HAC-B

Fuente: elaboración propia.

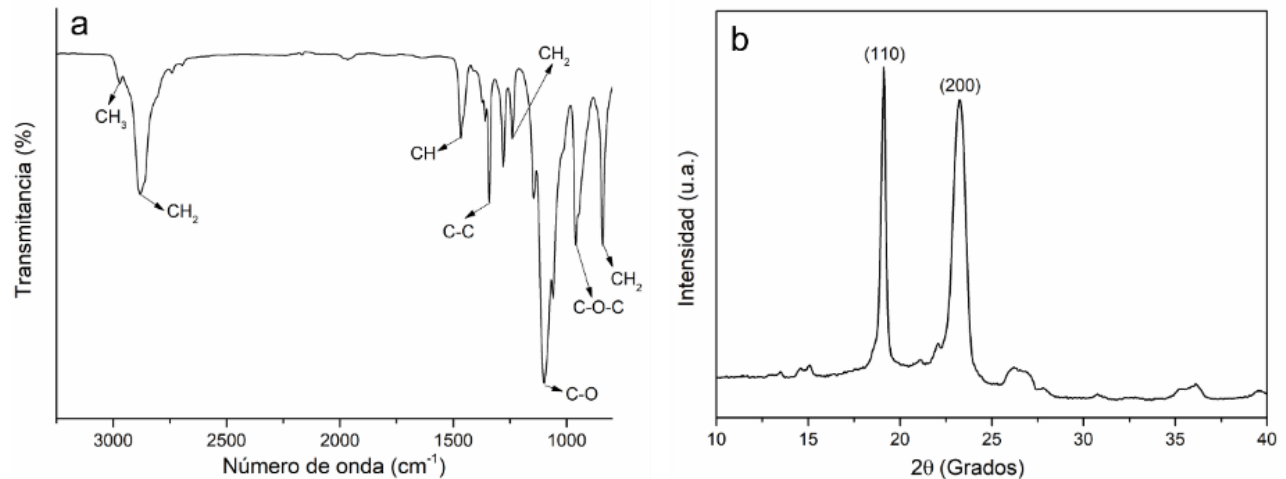


Figura 3. a) FTIR, b) DRX del Poloxámero 407. Fuente: elaboración propia.

### 3.2 Caracterización fisicoquímica, mecánica e in vitro de los CFC

#### 3.2.1 FRX

La relación molar Ca/P obtenida para cada tinta se muestra en la Tabla 2. Las tintas evaluadas poseen una relación Ca/P similar a la relación que se tiene para la HADC presente en la fase mineral del hueso, la cual se encuentra en un rango de 1,5-1,67, lo que puede significar una buena biocompatibilidad entre el implante y el tejido [8],[40]. Se identifica que la adición del polímero no genera un aumento considerable en la relación molar Ca/P final, ya que este compuesto orgánico no aporta iones Ca o P en la formulación dada su naturaleza orgánica. Sin embargo, el ligero aumento identificado en los cementos obtenidos con el poloxámero puede deberse a que la hidroxiapatita obtenida en el cemento es ligeramente más ordenada, fenómeno atribuido a que la fase acuosa generada por el polímero disminuye la cinética de precipitación de la HA [41].

**Tabla 2.** Contenido de Ca y P en porcentaje en peso y moles; relación Ca/P de los CFC obtenidos  
Fuente: elaboración propia.

	% peso		moles		Relación Molar Ca/P
	Ca	P	Ca	P	
CFC- 0 % F-127	35,53	18,94	0,88	0,61	1,45
CFC- 20 % F-127	32,19	16,13	0,80	0,52	1,55
CFC- 40 % F-127	29,32	14,62	0,73	0,47	1,55

#### 3.2.2 FTIR

En la Figura 4 se presentan los espectros IR del Poloxámero 407 y las tintas después del proceso de fraguado. Los espectros de las tintas son aproximadamente idénticos lo que indica que la presencia de Poloxámero 407 e HAC-B dentro de los compuestos no interfieren en la precipitación de la fase HA deseada, ya que, a pesar de que no se tiene un análisis cuantitativo, en las tres tintas se presentan los picos característicos de dicha fase y estos se

repiten aproximadamente al mismo número de onda en las tres tintas, lo que cualitativamente muestra una similitud entre las muestras. Se evidencia la formación de HA debido a los modos de vibración característicos en los números de onda enunciados a continuación: para el ion  $\text{PO}_4^{3-}$  se presentan  $\nu_1$  a  $960\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_2$  a  $474\text{ cm}^{-1}$ ,  $\nu_3$  a  $1098\text{-}1024\text{ cm}^{-1}$  y  $\nu_4$  a  $560\text{-}600\text{ cm}^{-1}$ , donde los modos de vibración en números de onda de  $960\text{ cm}^{-1}$  y  $1098\text{-}1024\text{ cm}^{-1}$  se atribuyen al estiramiento simétrico y asimétrico del enlace P-O, respectivamente, y los modos de vibración en los números de onda  $474\text{ cm}^{-1}$  y  $560\text{-}600\text{ cm}^{-1}$  son asignados a la flexión del enlace O-P-O de ion fosfato. Por otro lado, los picos del grupo hidroxilo (OH) de la HA se encuentran en los números de onda de  $3570\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al estiramiento  $\nu_s$  y a  $636\text{ cm}^{-1}$ , correspondiente al modo  $\nu_L$ ; finalmente, a  $864\text{ cm}^{-1}$  se muestra el modo de estiramiento P-O(H), correspondiente al grupo hidrogenofosfato, indicativo de la deficiencia de calcio de la HADC lo que se corroborará con los resultados de DRX y MEB [4].

### 3.2.3 DRX

En la Figura 5 se presentan los difractogramas de las tres tintas. En la Figura 5a se corrobora la formación de HADC debido a los picos de mayor intensidad a  $25,99^\circ$ ,  $31,78^\circ$ ,  $32,24^\circ$ ,  $32,87^\circ$  y  $34,09^\circ$  con algunos remanentes de FTC- $\beta$  [42]. Adicionalmente, se hizo un análisis detallado en el rango de  $18^\circ$  a  $20^\circ$ , alrededor de los picos característicos del Poloxámero 407 con el objetivo de presenciar algún remanente del polímero finalizado el proceso de fraguado. Según la Figura 5b, se evidencia que no existe presencia de polímero para ninguna de las tintas evaluadas y que el pico más próximo a los  $23^\circ$  corresponde a la HADC precipitada. La no presencia de remanentes de Poloxámero 407 finalizado el proceso de fraguado se atribuye a la lixiviación progresiva del polímero en el medio de fraguado debido a su naturaleza anfifílica [14]. Aunque el Poloxámero no es tóxico y está aprobado por la FDA [17], es conveniente que este no se encuentre en la estructura para que no interfiera en el comportamiento del CFC con las células y su función se centre en permitir que el cemento sea inyectable [43].

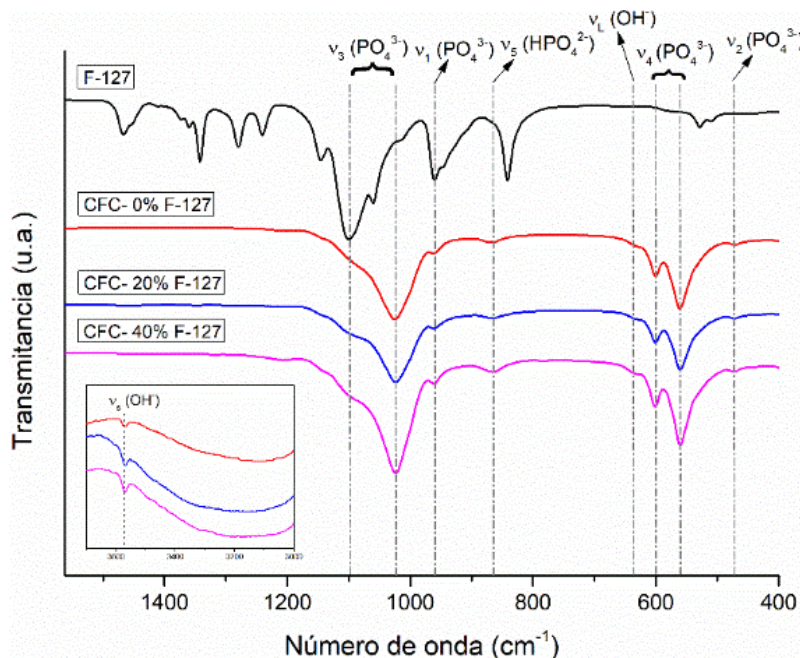
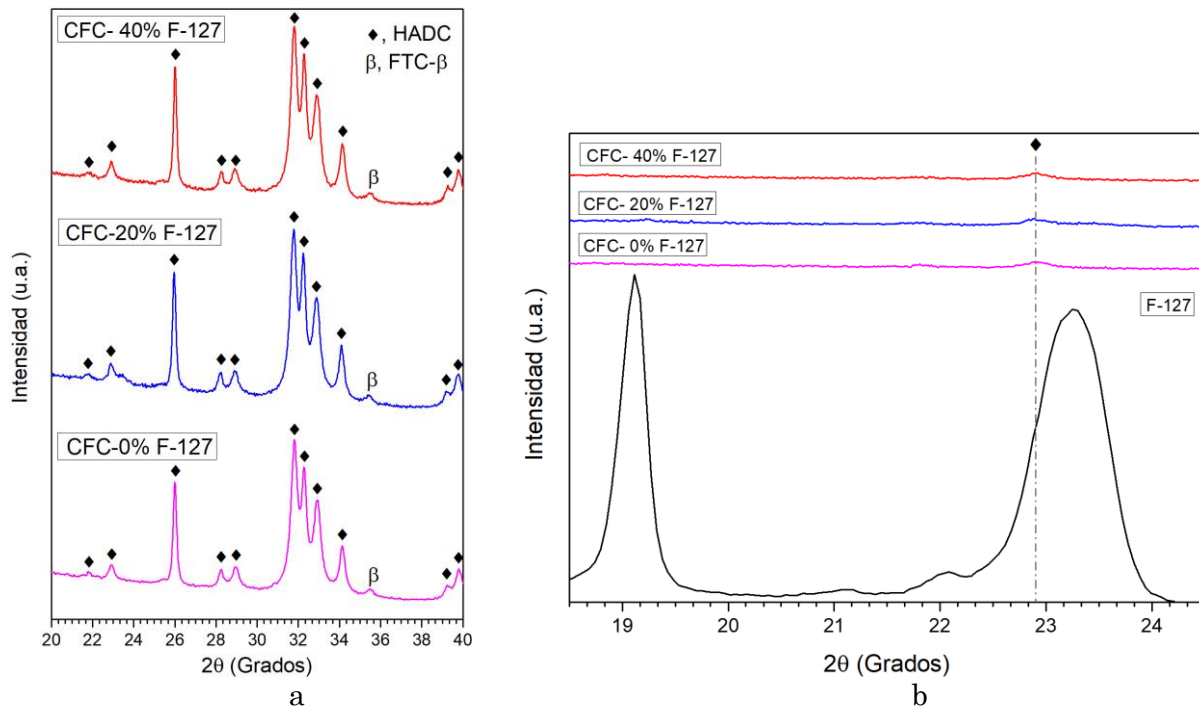


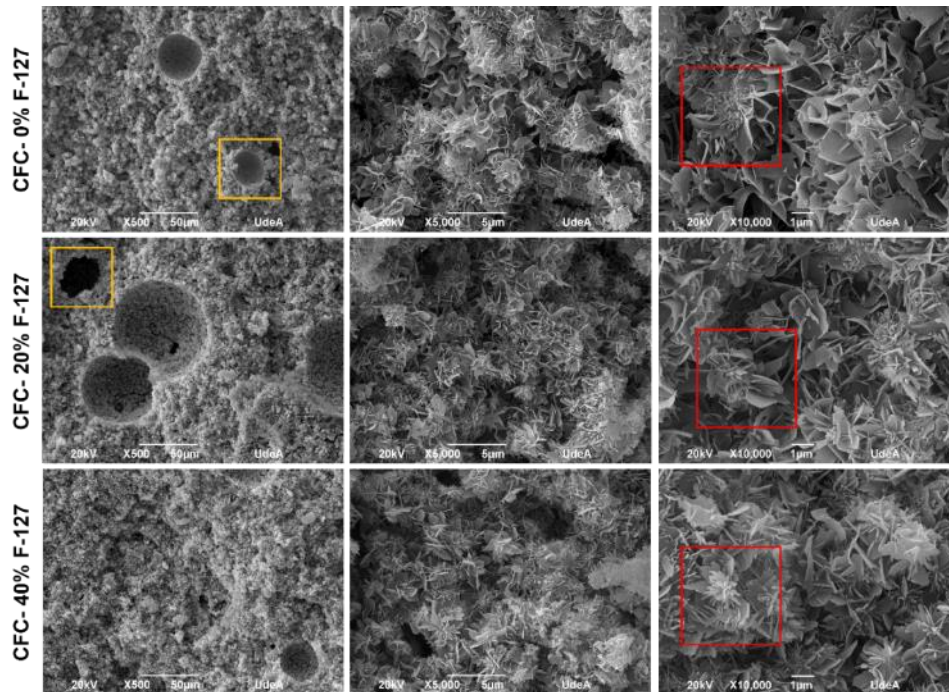
Figura 4. Espectro infrarrojo de las tintas y el Poloxámero 407. Fuente: elaboración propia.



**Figura 5.** DRX. a) Tintas evaluadas, b) Comparativo de las tintas con el Poloxámero 407  
Fuente: elaboración propia.

### 3.2.4 Análisis morfológico de las tintas

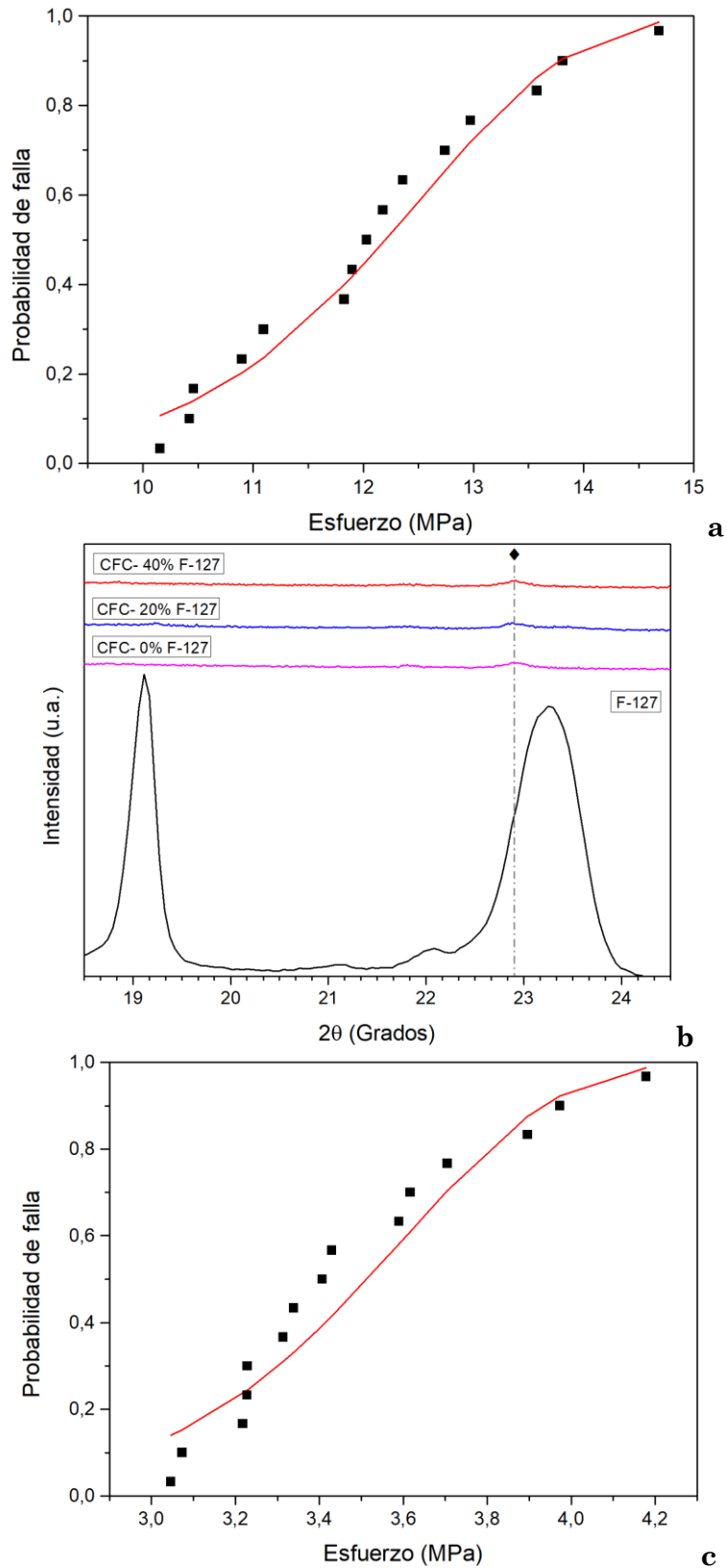
La Figura 6 presenta las imágenes MEB tomadas a la superficie de fractura de las probetas cilíndricas de las tres tintas después del ensayo de compresión axial. Se evidencia la morfología en forma de placas característica de la HADC precipitada debido a la hidrólisis completa del  $\alpha$ -FTC (recuadros rojos), además, a bajos aumentos se puede observar una superficie irregular con algunos vacíos debido al proceso de moldeo manual o a la disolución de algunos aglomerados del polímero, lo que puede permitir el anclaje de células formadoras de hueso favoreciendo la bioactividad del injerto (recuadros amarillos) [29],[40]. También cabe señalar que a mayores aumentos los cristales se muestran entrecruzados, lo que favorece mecánicamente el comportamiento de los cementos obtenidos y que, finalmente, la incorporación de Poloxámero 407 en las tintas no impide la correcta precipitación de la fase HADC [16].



**Figura 6.** Imágenes MEB correspondientes a la morfología obtenida para las tintas finalizado el proceso de fraguado. Recuadros rojos: morfología de la HADC, Recuadros amarillos: porosidad  
Fuente: elaboración propia.

### ***3.2.5 Resistencia máxima a compresión axial***

En la Figura 7 se presentan dos curvas para cada gráfica; la curva punteada pertenece a los datos experimentales los cuales se graficaron empleando (2), mientras que la línea continua se calculó y graficó haciendo uso de (3) para la probabilidad de Weibull. También en la Tabla 3 se compilan los parámetros de Weibull y el esfuerzo característico para las probabilidades de falla del 20 %, 50 % y 90 % de las muestras evaluadas. El esfuerzo característico y el esfuerzo a las probabilidades de falla de 20 %, 50 % y 90 % disminuyen con la adición de Poloxámero 407, lo que posiblemente se deba a una mayor porosidad en las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127, que puede generarse por la disolución de las micelas del polímero durante el proceso de fraguado. De igual forma, tomando como referencia el esfuerzo al cual fallan el 90 % de las muestras, se puede decir que los cementos obtenidos podrían ser empleados como injerto óseo en zonas de hueso trabecular donde se soportan esfuerzos de compresión aproximados entre 2-10 MPa [44].



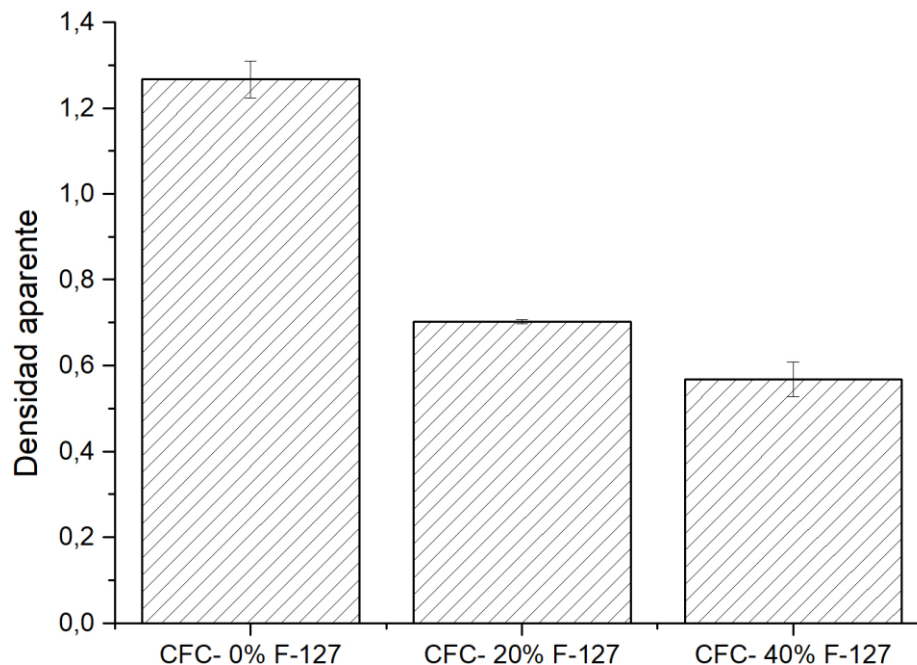
**Figura 7.** Distribuciones de Weibull de compresión de las tintas a) CFC- 0 % F-127, b) CFC- 20 % F-127 y c) CFC- 40 % F-127. Cuadros: valores experimentales (Ecuación 1). Línea roja: Pf calculado utilizando el módulo de Weibull y los valores de esfuerzo característicos de la Tabla 3. Fuente: elaboración propia.

**Tabla 3.** Parámetros de las distribuciones de Weibull, esfuerzo característico ( $\sigma_0$ ), módulo de Weibull (m) y probabilidad de falla del 20 %, 50 % y 90 % para cada tinta. Fuente: elaboración propia.

Tinta	$\sigma_0$ (MPa)	M	P <sub>F</sub> -20 %	P <sub>F</sub> -50 %	P <sub>F</sub> -90 %
CFC- 0 % F-127	12,67	9,87	10,89	12,17	13,80
CFC- 20 % F-127	5,55	6,00	4,36	5,27	6,58
CFC- 40 % F-127	3,64	10,65	3,21	3,52	3,97

### 3.2.6 Densidad y porosidad aparente

En este tipo de cementos, la cristalinidad, el tamaño de grano, el área superficial específica y el contenido de porosidad, son factores influyentes en su comportamiento ante la degradación en condiciones fisiológicas, es por esto que determinar la porosidad y densidad aparente puede dar un indicio del comportamiento, no solo a la degradación, sino también a las propiedades mecánicas finales de este [30]. En la Figura 8 se ve que la tinta CFC- 0 % F-127 posee una densidad y porosidad aparente de  $(1,3 \pm 0,1) \text{ g/cm}^3$  y  $(57,1 \pm 0,6) \%$ , respectivamente, en comparación con los valores  $(0,7 \pm 0,0) \text{ g/cm}^3$  y  $(69,3 \pm 0,4) \%$  de CFC-20 % F-127 y  $(0,6 \pm 0,0) \text{ g/cm}^3$  y  $(72,0 \pm 0,8) \%$  de CFC- 40 % F-127. Lo que indica que la presencia de Poloxámero 407 con mayor concentración influye significativamente en la porosidad de las muestras y, por ende, en la densidad debido a la relación inversamente proporcional que estas dos variables tienen, lo cual, a su vez, corrobora los resultados obtenidos en la resistencia máxima a la compresión.

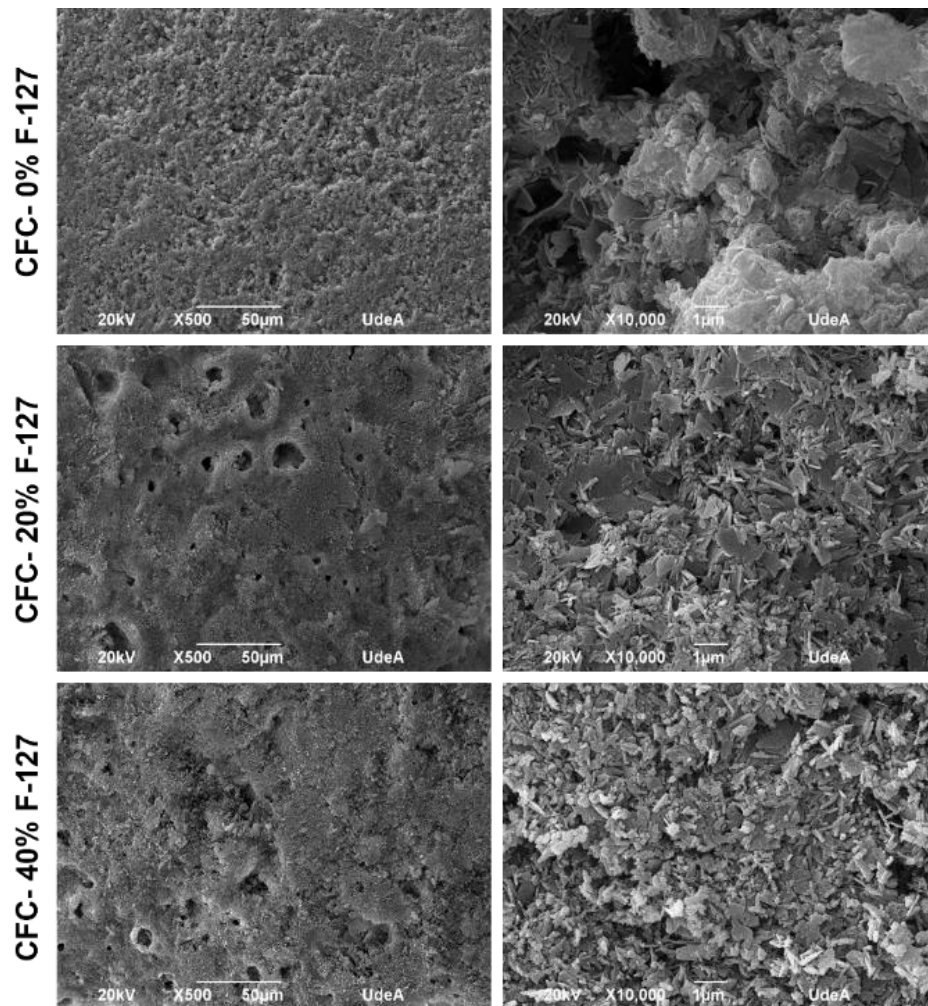
**Figura 8.** Densidad y porosidad aparente de las tintas evaluadas finalizado el proceso de fraguado

Fuente: elaboración propia.

### 3.2.7 Ensayo de degradación acelerada

En las micrografías MEB de la Figura 9 se presenta la morfología de la superficie de las tres tintas después del proceso de degradación acelerada durante ocho horas en el medio ácido, el cual simuló, en condiciones fisiológicas aceleradas ( $37 \text{ }^\circ\text{C}$ , 100 RPM y pH 2,0), la degradación por osteoclastos durante el proceso de regeneración ósea. Se puede observar que,

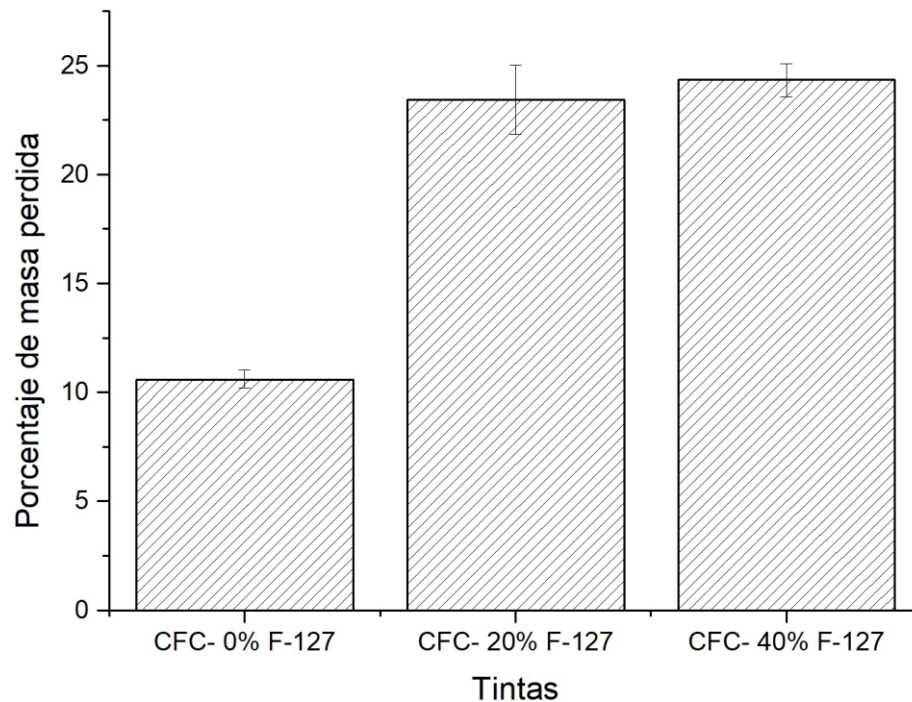
en comparación con las imágenes MEB obtenidas en la Figura 6, a bajos aumentos, la superficie de las muestras presentan menor irregularidad y, de igual forma, a mayores aumentos, se puede observar una degradación de los cristales de HADC a causa del medio ácido, notándose una disolución de las placas de HADC [30]. La degradación de los cristales de HADC es más notoria para las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127 lo que puede atribuirse a una mayor presencia de porosidad aparente permitiendo mayor área expuesta para la degradación [12].



**Figura 9.** Micrografías MEB luego del ensayo de degradación acelerada  
Fuente: elaboración propia.

La Figura 10 presenta la pérdida en peso calculada después del proceso de degradación, lo cual corrobora lo observado en las micrografías de la Figura 9 donde la presencia de Poloxámero 407 influye notoriamente en el proceso de degradación debido a la presencia de mayor área expuesta para la degradación. La masa perdida de las tintas con polímero es más del doble de la tinta CFC- 0 % F-127, dada la posible presencia de mayor porosidad y menor densidad causada por el espaciamiento entre partículas producto de la formación micelar del polímero, corroborado en los resultados de la Figura 8 [14]. Sin embargo, el porcentaje de masa perdida entre las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127 se considera igual, indicando que la mayor adición de polímero no es influyente en la degradación de tintas preparadas con el Poloxámero 407.





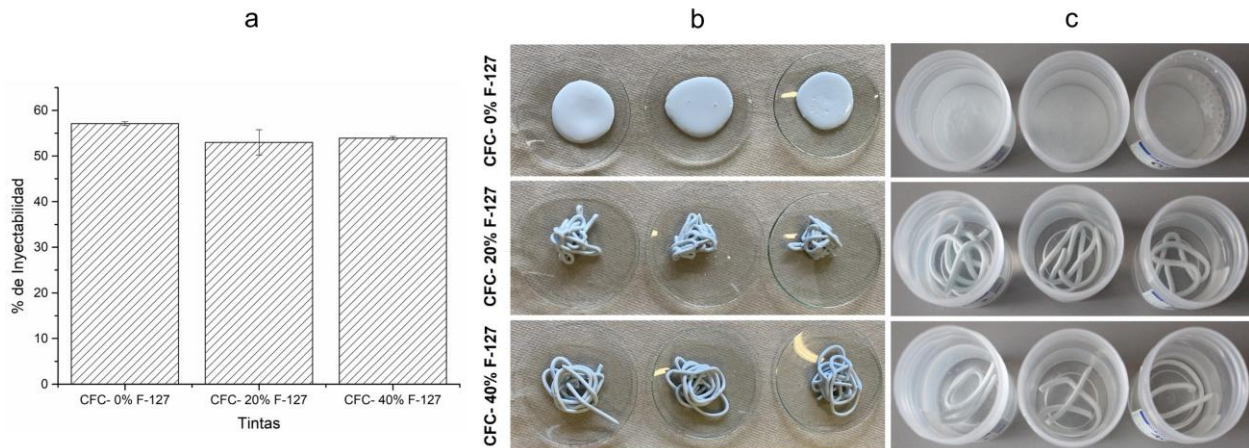
**Figura 10.** Porcentaje de masa perdida de las tintas luego del ensayo de degradación acelerada  
Fuente: elaboración propia.

### 3.3 Pruebas de inyectabilidad y cohesión de la tinta cerámica

En la Figura 11 a-b se presenta el diagrama de barras para la capacidad de inyectabilidad en términos de porcentaje de inyectabilidad de cada una de las tintas y, a la derecha, las imágenes de los extruidos logrados en dicho ensayo. La tinta que presentó mayor porcentaje de inyectabilidad fue la CFC- 0 % F-127, sin ninguna adición de Poloxámero 407, con un  $(57,11 \pm 0,42)$  %, seguida de las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127, con  $(52,98 \pm 2,75)$  % y  $(53,92 \pm 0,)$  %, respectivamente.

El porcentaje de inyectabilidad da indicio de la capacidad que tiene la tinta para ser extruida por un orificio pequeño, sin embargo, este parámetro no tiene en cuenta la capacidad del extruido para conservar la forma luego de su inyección, siendo importante complementar el análisis con las imágenes del extruido. La mayor facilidad de CFC- 0 % F-127 es atribuida a la separación de fases ocurrida durante la extrusión, debido al carácter líquido atribuido a la alta relación L/P (0,75 mL/g) empleada. Aunque las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127 no poseen la misma inyectabilidad de CFC- 0 % F-127, debido al incremento de la viscosidad de la tinta se puede notar que conservó satisfactoriamente la forma después de extruida. La tinta CFC- 40 % F-127 presentó hilos más definidos que CFC- 20 % F-127, lo que potencializa la capacidad de ambas tintas para ser implementadas en impresión 3D por extrusión [14],[45].

La Figura 11c muestra los resultados de cohesión de las tintas, donde la tinta CFC- 0 % F-127 sin adición de Poloxámero 407 a la relación L/P trabajada de 0,75 mL/g se disolvió inmediatamente sumergida en la solución salina, resultado indeseado ya que puede favorecer un riesgoso desprendimiento de partículas dentro del cuerpo humano. Las tintas que contienen Poloxámero 407 presentaron muy buena cohesión y conservación de la forma pasadas las 24 horas, lo que presentaría menos riesgo de liberación de partículas durante un fraguado *in vivo* [14].



**Figura 11.** a) Porcentaje de inyectabilidad, b) Morfología del extruido y c) Cohesión de las tintas  
Fuente: elaboración propia.

#### 4. CONCLUSIONES

Se realizaron tintas cerámicas de cemento de fosfato de calcio e hidroxiapatita carbonatada tipo B con adición de Poloxámero 407 a diferentes concentraciones en peso (0, 20 % y 40%); se logró identificar que la presencia de Poloxámero 407 no presenta una influencia significativa en la precipitación de la fase HADC por hidrólisis del  $\alpha$ -FTC. La adición de Poloxámero 407 influye significativamente sobre las propiedades mecánicas de los cementos, ya que la resistencia a la compresión de las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127 con adición de polímero disminuye en un 52,68 % y 81,23 % con respecto a la tinta CFC- 0 % F-127, asociado a la mayor porosidad inducida por el Poloxámero.

La disminución de la densidad y el aumento de la porosidad de los cementos aumenta por la adición de Poloxámero 407, lo cual es atribuido a la formación micelar del polímero cuando entra en contacto con la fase acuosa durante la preparación de la tinta. La tasa de degradación acelerada y la disolución de los cristales de HADC aumentan en las tintas CFC- 20 % F-127 y CFC- 40 % F-127 con respecto a la tinta CFC- 0 % F-127, ya que, a mayor cantidad de polímero mayor será la porosidad del material y, por tanto, mayor área expuesta que interactúa con el medio degradante, lo que lleva a una mayor pérdida de peso.

Las pruebas de inyectabilidad y cohesión de las tintas muestran que la adición de Poloxámero 407 disminuye significativamente la separación de fases a altas relaciones L/P, permitiendo la formación de hilos definidos, con buena conservación de la forma y potencializando su implementación en impresión 3D por extrusión para el área de la medicina ortopédica.

#### 5. AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Facultad de Ingeniería de la Universidad de Antioquia, en especial a la Vicerrectoría de Extensión, al Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) y al proyecto FIT19-2-02 del Fondo de Innovación Tecnológica de la Universidad de Antioquia por el apoyo financiero parcial al proyecto PR20-2-08.

## CONFLICTOS DE INTERÉS DE LOS AUTORES

Los autores no declaran conflictos de interés.

## CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

Los autores mencionados en este manuscrito han realizado una contribución significativa para esta investigación, especificada a continuación:

María Paula Sarmiento: realizó ensayos experimentales, el análisis de los resultados y la redacción del manuscrito.

Juan Fernando Hernández: contribuyó a la realización de los ensayos experimentales, al análisis de los resultados y a la revisión del manuscrito.

Jeisson Steven Ruiz: contribuyó al análisis de los resultados y la revisión del manuscrito.

Daniel Moreno: contribuyó en el análisis de resultados y la corrección del manuscrito.

María Esperanza López: coordinó el proyecto, contribuyó en el análisis de resultados; y a la revisión y corrección del manuscrito.

## 6. REFERENCIAS

- [1] M. P. Nikolova; M. S. Chavali, “Recent advances in biomaterials for 3D scaffolds: A review”, *Bioact. Mater.*, vol. 4, 271–292, Dec. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.bioactmat.2019.10.005>
- [2] S. Davaie; T. Hooshmand; S. Ansarifard, “Different types of bioceramics as dental pulp capping materials: A systematic review”, *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 1, pp. 20781-20792, Aug. 2021. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2021.04.193>
- [3] D. Shekhawat; A. Singh; M. K. Banerjee; T. Singh; A. Patnaik, “Bioceramic composites for orthopaedic applications: A comprehensive review of mechanical, biological, and microstructural properties”, *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 3, pp. 3013-3030, Feb. 2021 <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2020.09.214>
- [4] S. V. Dorozhkin, “Calcium-orthophosphate-based bioactive ceramics”, Elsevier Ltd., pp. 297-405, 2018. <https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102203-0.00013-5>
- [5] H. Jodati; B. Yilmaz; Z. Evis, “A review of bioceramic porous scaffolds for hard tissue applications: Effects of structural features”, *Ceram. Int.*, vol. 46, no. 10, pp. 15725-15739, Jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2020.03.192>
- [6] P. Kumar; B. S. Dehiya; A. Sindhu, “Bioceramics for Hard Tissue Engineering Applications: A Review”, *Research India Publications*, vol. 13, no. 5, pp. 2744-2752. 2018. <http://www.ripublication.com>
- [7] M. Manzano; M. Vallet-Regí, “Revisiting bioceramics: Bone regenerative and local drug delivery systems”, *Prog. Solid State Chem.*, vol. 40, no. 3, pp. 17-30, Aug. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.progsolidstchem.2012.05.001>
- [8] N. W. Kucko; R.-P. Herber; S. C. G. Leeuwenburgh; J. A. Jansen, “Calcium Phosphate Bioceramics and Cements”, in: *Princ. Regen. Med.*, Elsevier, pp. 591-611. 2019. <https://doi.org/10.1016/b978-0-12-809880-6.00034-5>
- [9] I. Lodoso-Torrecilla; J. J. J. P. van den Beucken; J. A. Jansen, “Calcium phosphate cements: Optimization toward biodegradability”, *Acta Biomater.*, vol. 119, pp. 1-12, Jan. 2021 1–12. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.10.013>
- [10] J. Ferguson; M. Diefenbeck; M. McNally, “Ceramic Biocomposites as Biodegradable Antibiotic Carriers in the Treatment of Bone Infections”, *J. Bone Jt. Infect.*, vol. 2, no. 1, pp. 38-51, Jan. 2017. <https://doi.org/10.7150/jbji.17234>
- [11] N. Eliaz; N. Metoki, “Calcium phosphate bioceramics: A review of their history, structure, properties, coating technologies and biomedical applications”, *Materials*, vol. 10, no. 4, pp. 1-99, Mar. 2017. <https://doi.org/10.3390/ma10040334>
- [12] A. Barba *et al.*, “Osteogenesis by foamed and 3D-printed nanostructured calcium phosphate scaffolds: Effect of pore architecture”, *Acta Biomater.*, vol. 79, pp. 135-147, Oct. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.09.003>

- [13] M. P. Ginebra; M. Espanol; Y. Maazouz; V. Bergez; D. Pastorino, “Bioceramics and bone healing”, *EFORT Open Rev.*, vol. 3, no. 5, pp. 173-183, May. 2018. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.3.170056>
- [14] Y. Maazouz; E. B. Montufar; J. Malbert; M. Espanol; M. P. Ginebra, “Self-hardening and thermoresponsive alpha tricalcium phosphate/pluronic pastes”, *Acta Biomater.*, vol. 49, pp. 563-574, Feb. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.043>
- [15] R. O'Neill et al., “Critical review: Injectability of calcium phosphate pastes and cements”, *Acta Biomater.*, vol. 50, pp. 1-9, Mar. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.11.019>
- [16] E. B. Montufar; Y. Maazouz; M. P. Ginebra, “Relevance of the setting reaction to the injectability of tricalcium phosphate pastes”, *Acta Biomater.*, vol. 9, no. 4, pp. 6188-6198, Apr. 2013. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.11.028>
- [17] E. Giuliano; D. Paolino; M. Fresta; D. Cosco, “Mucosal applications of poloxamer 407-based hydrogels: An overview”, *Pharmaceutics.*, vol. 10, no. 10, pp. 1-27, Sep. 2018. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030159>
- [18] P. Zarrintaj et al., “Ploxamer: A versatile tri-block copolymer for biomedical applications”, *Acta Biomater.*, vol. 110, pp. 37-67, Jul. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2020.04.028>
- [19] L. Klouda; A. G. Mikos, “Thermoresponsive hydrogels in biomedical applications”, *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, vol. 68, no. 1, pp. 34-45, Jan. 2008. <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2007.02.025>
- [20] S. Esslinger; R. Gadow, “Additive manufacturing of bioceramic scaffolds by combination of FDM and slip casting”, *J. Eur. Ceram. Soc.*, vol. 40, no. 11, pp. 3707–3713, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.jeurceramsoc.2019.10.029>
- [21] B. Zhang et al., “Porous bioceramics produced by inkjet 3D printing: Effect of printing ink formulation on the ceramic macro and micro porous architectures control”, *Compos. Part B Eng.*, vol. 155, pp. 112-121, Dec. 2018. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.08.047>
- [22] D. Moreno; F. Vargas; J. Ruiz, M. E. López, “Solid-state synthesis of alpha tricalcium phosphate for cements used in biomedical applications”, *Bol. La Soc. Esp. Ceram. y Vidr.*, vol. 59, no. 5, pp. 193-200, Sep. 2020. <https://doi.org/10.1016/j.bsecv.2019.11.004>
- [23] J.-P. Lafon, “Synthèse, stabilité thermique et frittage d'hydroxyapatites carbonatées”, (Tesis Doctoral), Université de Limoges, Faculté des sciences et technique. (2004).
- [24] Y. L. Botero, “Hidroxiapatita Carbonatada, una Opción Como Biomaterial Para Implantes: Una Revisión Del Estado Del Arte”, *Rev. Colomb. Mater.*, no. 8, pp. 79–97, Jun. 2016.
- [25] M. I. Ochoa Gómez; E. López; H. Copete, “Síntesis y caracterización de polvos de hidroxiapatita carbonatada tipo b con diferentes contenidos de carbonato”, *Rev. Colomb. Mater.*, no. 17, pp. 22-32, Sep. 2021. <https://doi.org/10.17533/UDEA.RCM.N17A03>
- [26] N. K. Pandit; J. Kisaka, “Loss of gelation ability of Pluronic® F127 in the presence of some salts”, *Int. J. Pharm.*, vol. 145, no. 1-2, pp. 129–136, Dec. 1996. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(96\)04748-5](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(96)04748-5)
- [27] ASTM C1424 -15, Standard Test Method for Monotonic Compressive Strength of Advanced Ceramics at Ambient Temperature, *ASTM Int.*, pp. 1–13, 2019. <https://doi.org/10.1520/C1424-10>
- [28] DIN 1389, Determination of Density and Apparent Porosity, DIN (2003) 1-8
- [29] C. Baudín; T. Benet; P. Pena, “Effect of graphene on setting and mechanical behaviour of tricalcium phosphate bioactive cements”, *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 89, pp. 33-47, Jan. 2019. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2018.09.002>
- [30] A. Diez-Escudero; M. Espanol; S. Beats; M. P. Ginebra, “In vitro degradation of calcium phosphates: Effect of multiscale porosity, textural properties and composition”, *Acta Biomater.*, vol. 60, pp. 81-92, Sep. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2017.07.033>
- [31] R. G. Carrodeguas; S. De Aza, “ $\alpha$ -Tricalcium phosphate: Synthesis, properties and biomedical applications”, *Acta Biomater.*, vol. 7, no. 10, pp. 3536-3546, Oct. 2011. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2011.06.019>
- [32] L. Sinusaite et al., “Synthesis and luminescent properties of Mn-doped alpha-tricalcium phosphate”, *Ceram. Int.*, vol. 47, no. 4, pp. 5335–5340 2021. <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2020.10.114>
- [33] S. A. Siddiqi; U. Azhar, Carbonate substituted hydroxyapatite, Elsevier Ltd, pp. 149-173, 2020. <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102834-6.00006-9>
- [34] K. Benataya; M. Lakrat; L.L. Elansari; E. Mejdoubi, “Synthesis of B-type carbonated hydroxyapatite by a new dissolution-precipitation method”, *Mater. Today Proc.*, vol. 31, Sup. 1, S83–S88, 2020. <https://doi.org/10.1016/J.MATPR.2020.06.100>
- [35] S. Shamsi; A. A. Alagan; S. N. E. Sarchio; F. Md Yasin, “Synthesis, characterization, and toxicity assessment of Pluronic F127-functionalized graphene oxide on the embryonic development of Zebrafish (Danio Rerio)”, *Int. J. Nanomedicine.*, vol. 15, pp. 8311–8329, Oct. 2020. <https://doi.org/10.2147/IJN.S271159>
- [36] M. E. Dmitrenko et al., “The development and study of novel membrane materials based on polyphenylene isophthalamide - Pluronic F127 composite”, *Mater. Des.*, vol. 165, pp. 107596, Mar. 2019. <https://doi.org/10.1016/J.MATDES.2019.107596>

- [37] W. Li *et al.*, “Electrospinning of Polycaprolactone/Pluronic F127 dissolved in glacial acetic acid: fibrous scaffolds fabrication, characterization and in vitro evaluation”, *J. Biomater. Sci. Polym. Ed.*, vol. 29, no. 10, pp. 1155-1167, Feb. 2018. <https://doi.org/10.1080/09205063.2018.1439431>
- [38] J. Deng; L. Huang; F. Liu, “Understanding the structure and stability of paclitaxel nanocrystals”, *Int. J. Pharm.*, vol. 390, no. 2, pp. 242-249, May. 2010. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2010.02.013>
- [39] F. M. Cabrini; M. Champeau; M. G. de Oliveira, “Effect of Pluronic F127 on the 3D pore morphology of poly (N-isopropylacrylamide-co-acrylic acid) hydrogels and their nitric oxide release from S-nitrosoglutathione”, *J. Appl. Polym. Sci.*, vol. 137, no. 36, pp. 49056, Feb. 2020. <https://doi.org/10.1002/APP.49056>
- [40] M.P. Ginebra; C. Canal; M. Espanol; D. Pastorino; E.B. Montufar, “Calcium phosphate cements as drug delivery materials”, *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 64, no. 12, pp. 1090-1110, Sep. 2012. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2012.01.008>
- [41] I. Grigoraviciute-Puroniene; Y. Tanaka; V. Vegelyte; Y. Nishimoto; K. Ishikawa; A. Kareiva, “A novel synthetic approach to low-crystallinity calcium deficient hydroxyapatite”, *Ceram. Int.* 45, pp. 15620–15623, 2019. <https://doi.org/10.1016/J.CERAMINT.2019.05.072>
- [42] S. V. Dorozhkin, “Calcium orthophosphate bioceramics”, *Ceram. Int.*, vol. 41, no. 10, Part. B, pp. 13913–13966 2015. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2015.08.004>
- [43] S. Raymond *et al.*, “Accelerated hardening of nanotextured 3D-plotted self-setting calcium phosphate inks”, *Acta Biomater.*, vol. 75, pp. 451–462, Jul. 2018. <https://doi.org/10.1016/J.ACTBIO.2018.05.042>
- [44] S. B. H. Farid, “Hard tissue engineering applications”, in: *Bioceram. Mater. Sci. Eng.*, Elsevier, pp. 119–158, 2019. . <https://doi.org/10.1016/b978-0-08-102233-7.00005-7>
- [45] U. Tariq; R. Hussain; K. Tufail; Z. Haider; R. Tariq; J. Ali, “Injectable dicalcium phosphate bone cement prepared from biphasic calcium phosphate extracted from lamb bone”, *Mater. Sci. Eng. C. Mater. Biol. Appl.*, vol. 103, pp. 109863, Jun. 2019. <https://doi.org/10.1016/J.MSEC.2019.109863>