

# Aerogeles Bioactivos Para Ingeniería Tisular Ósea

Trabajo Fin de Grado

Grado en Física

José Antonio Díaz Fraile  
Tutor: Prof. D. Víctor Morales Flórez

Departamento de Física de la Materia Condensada  
Facultad de Física  
Universidad de Sevilla

Sevilla, Septiembre 2017

# Aerogeles Bioactivos Para Ingeniería Tisular Ósea

Trabajo Fin de Grado

Grado en Física

José Antonio Díaz Fraile  
Tutor: Prof. D. Víctor Morales Flórez

Departamento de Física de la Materia Condensada  
Facultad de Física  
Universidad de Sevilla

Sevilla, Septiembre 2017



# Índice

<b>Resumen</b>	<b>4</b>
<b>1. Introducción, objetivos y metodología</b>	<b>5</b>
<b>2. Biomateriales</b>	<b>6</b>
2.1. Biocompatibilidad . . . . .	11
2.1.1. Bioactividad . . . . .	13
<b>3. Aerogeles</b>	<b>14</b>
3.1. Breve historia y evolución de los aerogeles . . . . .	15
3.2. Aplicaciones y propiedades de los aerogeles . . . . .	20
3.2.1. Estructura porosa, densidad e hidrofobicidad . . . . .	21
3.2.2. Propiedades Térmicas . . . . .	22
3.2.3. Propiedades Ópticas . . . . .	24
3.2.4. Propiedades Acústicas . . . . .	25
<b>4. Síntesis de Aerogeles</b>	<b>26</b>
4.1. El método Sol-gel . . . . .	26
4.1.1. Hidrólisis y Condensación . . . . .	28
4.1.2. Gelificación . . . . .	29
4.1.3. Envejecimiento . . . . .	30
4.2. Secado Supercrítico . . . . .	32
4.3. Aerogeles con base de sílice . . . . .	34
4.4. Aerogeles híbridos . . . . .	36
<b>5. Aerogeles bioactivos. Ingeniería Tisular Ósea</b>	<b>39</b>
5.1. Ingeniería Tisular . . . . .	39
5.2. El hueso humano . . . . .	40
5.3. Aerogeles bioactivos en ingeniería tisular ósea . . . . .	42
<b>6. Conclusiones</b>	<b>46</b>
<b>Referencias</b>	<b>47</b>

## **Resumen**

Los biomateriales son materiales diseñados para actuar en conjunción con sistemas biológicos con el fin de evaluar, tratar, aumentar o reemplazar algún tejido, órgano o función del sistema biológico diana. En este trabajo se tratará de forma introductoria qué se entiende por biomaterial y las características que éstos deben tener para ejercer como tales. Los aerogeles son materiales que poseen unas características muy interesantes como biomaterial, y en especial en ingeniería de tejidos, por su alta porosidad, superficie específica e interconexión de su estructura interna. Además, por la versatilidad que poseen los métodos de síntesis de aerogeles, éstos pueden reforzar sus características e incluir otras propiedades interesantes formando parte de materiales compuestos. Por ello, se presenta un estudio general sobre los aerogeles que permita entender la naturaleza y propiedades de éstos para culminar en la exposición del aerogel como biomaterial en ingeniería de tejidos ósea.

## **Abstract**

Biomaterials are materials specifically engineered to act alongside biological systems aiming to assess, treat, reinforce or replace tissues, organs or functions in them. In this work we'll take an introductory approach to the understanding of biomaterials as a concept and the features these have to possess in order to accomplish their function properly. Aerogels are materials with very interesting features as biomaterials, specially in tissue engineering, such as high porosity, surface area and interconnection of its inner structure. Aerogel synthesis methods are very versatile allowing a fine tuning and reinforcement of its properties and the addition of new ones in the form of composite materials. Due to this, we present here a general study of aerogels that serves as a way to understand the nature and properties of these materials to conclude in an exposition of the aerogel as a biomaterial in bone tissue engineering.

## 1. Introducción, objetivos y metodología

Los aerogeles son un tipo de material muy ligero, con alta porosidad y con una gran libertad de síntesis. Debido a estas características, estos materiales pueden ser utilizados en conjunción con otros para generar *composites*, o materiales compuestos, con un amplio rango de aplicaciones. En este trabajo se dará una visión general de los aerogeles y una perspectiva de su desarrollo histórico mostrando su uso como biomaterial. Los biomateriales son un tipo de material que posee ciertas características que los hacen compatibles con los organismos vivos y que brindan a éstos la posibilidad de formar parte de un proceso terapéutico para regenerar y/o sustituir partes de su fisiología. Los conceptos de biocompatibilidad y bioactividad presentados serán cruciales para el entender el diseño y desarrollo de estos materiales.

Por su porosidad y estructura interna, los aerogeles han mostrado ser unos candidatos excelentes en la construcción de andamios, o *scaffolds*, para la ingeniería de tejidos ósea. Por la gran versatilidad en su síntesis vía el proceso sol-gel, las características del hueso humano—como son sus propiedades mecánicas o estructura porosa— pueden ser emuladas en la síntesis de aerogeles híbridos, lo que permite incluir materiales de refuerzo para la estructura del aerogel y la adición de sustancias que promuevan el crecimiento celular sobre la matriz del material, dando cobijo y guía a las células óseas.

El objetivo de este trabajo es la búsqueda bibliográfica de la información presente en la literatura acerca de los biomateriales en general y en especial de un cierto tipo de material: *el aerogel* para terminar uniendo estos dos temas en el uso del aerogel en ingeniería de tejidos para la regeneración ósea. Esto permitirá conseguir un entendimiento de los conceptos de biomaterial y aerogel recorriendo el desarrollo de éstos y su evolución. Este trabajo tiene la intención de servir como una iniciación al ámbito de la física aplicada a las ciencias de la salud y se intenta resaltar el carácter multidisciplinario de ésta, haciendo ver que tiene cabida en un amplio rango de áreas de investigación. La ingeniería de tejidos y la ciencia de biomateriales confían en los métodos y conocimientos de la física, y en especial, en la física del estado sólido, para la explicación y comprensión de fenómenos y conceptos que sólo ésta es capaz de tratar.

La metodología utilizada será la búsqueda en las bases de datos disponibles (Scopus, WoS, Google Scholar) de los textos, artículos o revisiones sobre temas pertinentes al presente trabajo, recopilando y organizando éstos para comprender y explorar la evolución del desarrollo de tales materiales y la puesta al día del estado del arte de los mismos. Con ello se elaborará una visión general de la relación existente entre la ingeniería de tejidos, la regeneración ósea, los biomateriales y los aerogeles y el papel que juega la física en ellos.

## 2. Biomateriales

La ciencia de biomateriales se define como el estudio de la aplicación de materiales a problemas en biología y medicina. Es un campo caracterizado por las necesidades médicas, investigación básica, desarrollo de tecnologías avanzadas, consideraciones éticas e implicación industrial. Abarca un espectro extraordinariamente amplio de disciplinas al servicio de las necesidades humanas<sup>1</sup>.

El campo de los biomateriales es, relativamente, moderno aunque hace más de 5000 años tanto chinos, romanos, egipcios como aztecas ya utilizaron oro en procedimientos de índole dental (figura 1). A lo largo de la historia se ha hecho uso de materiales como el cristal, para la fabricación de prótesis oculares, y de la madera, las conchas marinas<sup>2</sup> o el hierro<sup>3</sup> para el reemplazo de piezas dentales. Alrededor del año 1508, Leonardo Da Vinci ya desarrolla un concepto para las lentes de contacto. Ya entre 1936 y 1948 se desarrollaron las primeras lentes de contacto plásticas consistentes principalmente en polimetilmetacrilato (PMMA).



Figura 1: Arreglo dental de un implante externo con oro en una momia de hace alrededor de 4000 años. Referencia: <http://www.ancient-origins.net/>

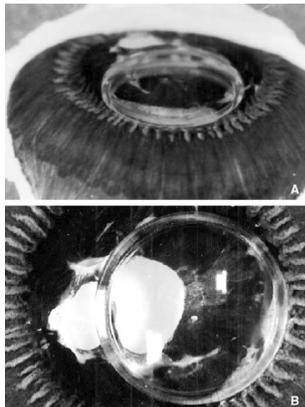


Figura 2: Implante post-mortem de la lente intraocular original de Ridley. Referencia: [www.scielo.br](http://www.scielo.br)

Durante la Primera Guerra Mundial y particularmente al final de ésta, aparecieron materiales de altas prestaciones y de última generación, como metales, cerámicas y especialmente materiales poliméricos, que llamaron la atención de los cirujanos a la hora de reemplazar partes del cuerpo dañadas, por ser materiales inertes y altamente duraderos. Estos biomateriales ‘tempranos’ incluían a las siliconas, los poliuretanos, Teflón<sup>®</sup>, nylon, metacrilatos, titanio y acero inoxidable<sup>1</sup>.

Sir Harold Ridley, inventor de la lente plástica intraocular (figura 2), realizó una de las primeras observaciones de las reacciones biológicas a los materiales implantados. Tras la Segunda Guerra Mundial tuvo la oportunidad de examinar a aviadores en cuyos ojos fueron incrustados, de manera accidental, trozos de plástico procedentes de las cubiertas plásticas de los aviones durante la guerra. Ridley se percató de que el tejido alrededor de los trozos de plástico había sanado sin ningún

tipo de reacción. Siendo esto una temprana observación del comportamiento del cuerpo hacia un material extraño, lo que acabaría evolucionando hacia lo que hoy se denomina *biocompatibilidad*.

En 1958 Dr. Charnley usa el Teflón® y, posteriormente el polietileno de alto peso molecular, en el desarrollo de prótesis de cadera (figura 3) y rodilla. En 1952, Charles Hufnagel había implantado una válvula en forma de tubo construida con PMMA y nylon, por otro lado Willem Kolff, pionero en el desarrollo del corazón artificial, realizó su primer implante a un perro en 1957, este estaba fabricado con un recubrimiento de cloruro de polivinilo sobre unos moldes<sup>1,4,5</sup>.

El término 'biomaterial' no se había mencionado o referenciado en ningún punto temporal alrededor de los hitos mencionados anteriormente. Sin embargo, aunque es difícil ubicar con precisión la aparición de este término, en 1975 surge la Sociedad para los Biomateriales (Society For Biomaterials) donde aparece el término explícitamente<sup>1</sup>. El artículo más antiguo que aparece en las bases de datos bibliográficas en que se menciona el término biomaterial data de 1962 por Wesolowski, S. A. y se titula *Teflon, Dacron, glass, and mysticism*.



Figura 3: Implante de cadera de Teflón® usado por Charnley. Referencia: [www.johncharnleytrust.org](http://www.johncharnleytrust.org)

En 2009 D.F. William<sup>6</sup> propone, basándose en la evolución que ha sufrido la ciencia de biomateriales, la definición más reciente de biomaterial:

*Un biomaterial es una sustancia que ha sido diseñada para tomar una forma en la que, por sí misma o como parte de un sistema complejo, es usada para dirigir, a través del control de interacciones con los componentes de los sistemas vivientes, el curso de cualquier procedimiento terapéutico o de diagnóstico en la medicina humana o veterinaria*

Mientras que en la era temprana de la ciencia de biomateriales se aprovechaban los materiales ya existentes y se intentaban adaptar a las necesidades médicas sin ningún tipo de regulación estatal o control riguroso, la ciencia de biomateriales moderna representa en sí un campo de diseño. La disponibilidad a día de hoy de materiales avanzados de diferente naturaleza es la causa principal del auge que experimenta ésta<sup>7</sup>. Aunando los avances en física, química, biología y medicina, se ha ido permitiendo reemplazar tanto tejidos duros como blandos.

La amplitud de aplicaciones que rodea al campo de los biomateriales se refleja en su capacidad de cumplir satisfactoriamente los requisitos de sus potenciales aplicaciones<sup>8</sup>. Es decir, en primera instancia, la consideración de un material como biomaterial debe fundamentarse en las propiedades que éste posee y que lo hacen adecuado para su función. En el caso de la reparación ósea, el biomaterial diseñado deberá cumplir con los requisitos mecánicos para ejercer su función como soporte. El uso de un biomaterial no debe contemplar sólo que éste posea unas propiedades físico-químicas adecuadas, sino también tener en cuenta los posibles productos

que éste pueda liberar al organismo como consecuencia de su interacción mutua. Por otro lado, el uso de biomateriales como sistemas liberadores de medicamentos considera lo contrario a lo dicho anteriormente, interesa que el material interactúe con el entorno para liberar sustancias de manera controlada<sup>1</sup>.

La vida útil de un biomaterial es otro factor decisivo a la hora de su evaluación. Éste debe permanecer en contacto con los tejidos vivos manteniendo sus prestaciones en el tiempo. Este tiempo vendrá determinado por la función que el biomaterial desarrolle, esto es, si su uso será provisional o definitivo. Hay que recalcar que es también de gran importancia el proceso de fabricación de dicho biomaterial. Su procesamiento debe ser sencillo, su fabricación fácilmente reproducible y su precio competitivo para sustentar su uso a gran escala<sup>8</sup>.

Existen diferentes categorías donde podemos agrupar los tipos de materiales usados en el ámbito de los biomateriales:

**Polímeros** Los materiales poliméricos poseen un conjunto de características únicas que los hacen útiles en una amplia variedad de aplicaciones tales como las ortopédicas, los reemplazos de tejido blando y duro y dispositivos cardíacos. De hecho, los polímeros representan el tipo de material más abundante usado en medicina. La arquitectura y el peso molecular así como la composición química, están directamente relacionados con las características físicas y químicas del material macroscópico<sup>1</sup>. Los polímeros son materiales orgánicos formados por largas cadenas moleculares unidas por enlaces covalentes y compuestos principalmente por carbono, hidrógeno y otros elementos no metálicos. En los polímeros existe una unidad básica que se repite y que caracteriza al mismo, el monómero. Una muestra polimérica puede contener cadenas moleculares de distinta longitud y pueden estar entrelazadas con uniones por enlace covalente (*cross-linked*) o por enlaces más débiles como los tipo Van der Waals o puente de hidrógeno. Pueden ser cristalinos, amorfos o una combinación y, en general, no son buenos conductores del calor ni de la electricidad.

Bajo una aplicación de carga, las cadenas moleculares tienen la habilidad de deslizarse sobre otras —a menos que sean tipo *cross-linked*— o pueden tener la capacidad de rotar sobre sus enlaces. Esta versatilidad hace a los polímeros altamente deformables y dúctiles. Sin embargo, en comparación con las cerámicas y los metales, los polímeros poseen un módulo elástico, tenacidad y temperaturas de transición térmica bajas. Desde la perspectiva de la producción, se producen con facilidad y son baratos. Además de las mencionados anteriormente, suelen encontrar usos como biomateriales en suturas, recubrimientos, mallas reabsorbibles, lentes de contacto y andamiaje para tejidos<sup>9</sup>.

El Poli(glicerol sebacato) (PGS) es un polímero biodegradable de reciente desarrollo con un futuro prometedor en el campo de la ingeniería tisular<sup>10</sup>. Los copolímeros PGS-PMMA han demostrado ser ampliamente controlables en materia de peso molecular, propiedades térmicas

y ‘electrospinnability’ (técnica para la fabricación de fibras, a través de fuerzas eléctricas, del orden del nanómetro). Se han diseñado nanofibras vía electrospinning de PGS-PMMA puro y PGS-PMMA/gelatina, estas últimas exhibiendo buena biocompatibilidad en el tejido nervioso. Con la ayuda de estos polímeros, la ingeniería de tejidos nerviosos tiene una base material para construir guías de biomaterial para la regeneración de redes nerviosas mejorando la calidad y la recuperación de las lesiones causadas por traumas.

**Metales** Un amplio sector de la industria de dispositivos médicos confía en implantes con una o más partes metálicas, por tanto, los metales tienen un lugar significativo en el mercado de biomateriales<sup>1</sup>. Los metales son materiales inorgánicos cuyos átomos están unidos mediante enlaces metálicos no direccionales. Estos átomos poseen una configuración de empaquetamiento compacta haciendo que éstos se caractericen por altas densidades. La nube electrónica que rodea a dichos átomos hace a estos materiales buenos conductores de la electricidad y el calor. De todos los materiales, los metales son los que mayor antigüedad poseen en esta disciplina. Usados normalmente como elementos fijadores o soportadores de carga, también son utilizados como alambres de guía, *stents* (tubo en forma de malla que se coloca dentro de los vasos sanguíneos para ensancharlos), válvulas cardíacas y electrodos<sup>9</sup>. Los metales tienen unas propiedades mecánicas excelentes para este campo y exhiben gran tenacidad y resistencia a la fractura. A pesar del amplio surtido de metales, sólo unos pocos pueden cumplir los requisitos de biocompatibilidad para ser utilizados como bioimplantes. Estos son los aceros inoxidable, las aleaciones de cobalto, las aleaciones de titanio y los metales nobles<sup>11</sup>. Aparte de éstos, aleaciones con memoria de la forma como níquel-titanio, magnesio y tantalio, categorizadas como implantes de ‘materiales misceláneos’, están progresando como potenciales candidatos a la categoría de ‘metales seguros’. Hasta la fecha, la aleación de NiTi ha sido utilizada como *stent* vascular en cirugías reconstructivas de tejidos duros u órganos. Por otro lado, el magnesio y sus aleaciones han mostrado una perspectiva brillante en aplicaciones de ortopedia y reparación craneofacial. Esto es así por el hecho de que el magnesio y sus aleaciones poseen una habilidad única de degradarse *in vivo* y tienen características similares a las del hueso natural<sup>12</sup>.

**Cerámicas** Los materiales cerámicos se definen normalmente especificando lo que no son. Son inorgánicos, porque no consisten en moléculas eléctricamente neutras —lo cual es típico de compuestos orgánicos—. También son no metálicos, puesto que éstos se caracterizan por un *gap* entre las bandas de energía permitidas de los electrones de valencia, una característica no existente en los materiales metálicos<sup>13</sup>. Se caracterizan por enlaces iónicos o iónico-covalentes y están formadas por elementos metálicos y no-metálicos en forma de nitruros, carburos y óxidos. Pueden ser cristalinas o amorfas. Como consecuencia de la naturaleza de sus enlaces, las cerámicas son de difícil deformación y poseen una baja ductilidad. En general, son extremadamente duras y frágiles. Poseen un alto módulo elástico y gran resistencia a la compresión, pero baja resistencia

a la propagación de fracturas. Normalmente son buenos materiales aislantes, tanto del calor como de la electricidad<sup>9</sup>.

Las cerámicas han encontrado uso en odontología como material restaurativo, por ejemplo en coronas de oro-porcelana, en cementos con cristal y dentaduras. Las cerámicas porosas (figura 4), usadas como implantes, encuentran gran ventaja por su estabilidad mecánica y por ser inertes en la regeneración ósea, permitiendo que el hueso pueda crecer en los poros de la cerámica y dando soporte de andamiaje al proceso de osteogénesis (generación del hueso) tolerando incluso la revascularización (crecimiento de vasos sanguíneos)<sup>1</sup>. También se incluyen entre sus aplicaciones las prótesis de unión, recubrimientos (alumina, circonita) y sistemas de administración de medicamentos (fosfatos cálcicos)<sup>9</sup>.

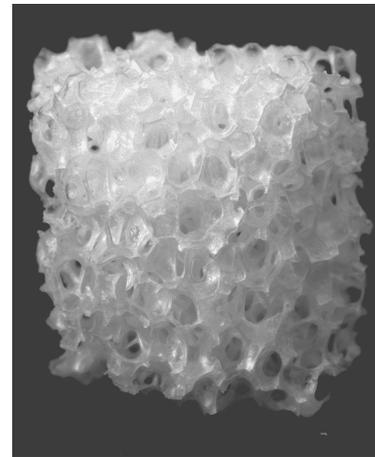


Figura 4: Gránulo de biocerámica porosa para la regeneración ósea. Referencia: Wikipedia

Recientemente se han conseguido andamios de ácido poliaspártico con nanohidroxiapatita, vía empapado de fosfato cálcico, con una jerarquía similar, en el tamaño de poro, al hueso humano que satisface los requisitos mecánicos de éste. Los osteoblastos —células generadoras de hueso— fetales puestos en cultivo en esta estructura, revelaron una amplia proliferación celular, adhesión y mineralización sobre las nanofibras sin rastro de citotoxicidad<sup>14</sup>. Otro estudio demuestra que es posible el diseño de andamios cargados con células de biocerámicas vía impresión 3D de fosfato tricálcico alfa ( $\alpha$ -Tricalcic Phosphate) en combinación con colágeno. La técnica propuesta consigue tasas altas de actividad metabólica de los osteoblastos y mineralización, requisito indispensable para la regeneración ósea<sup>15</sup>.

**Composites** Los *composites* son materiales compuestos de dos o más partes distintas en el rango de niveles estructurales comprendido entre el nanómetro y micrómetro, existiendo una interfaz de separación entre los componentes. Normalmente los composites consisten en una o más fases discontinuas embebidas dentro de una fase continua. La fase discontinua es, por lo general, más dura y fuerte que la fase continua y es llamada *fase de refuerzo*. La fase continua es llamada matriz. Tejidos corporales como tendones, la matriz extracelular, la piel, el hueso o la dentina son composites.

La adición controlada a la matriz de componentes de refuerzo permite la modulación de las propiedades físicas del material, como el módulo elástico, la tenacidad o la resistencia a la propagación de roturas<sup>1</sup>. El éxito del composite como material para una tarea específica depende crucialmente de la transferencia de estrés desde la interfaz de la fase de refuerzo a la matriz<sup>9</sup>. La interfaz entre los componentes es especialmente importante en el caso de fibras cortas<sup>1</sup>. Las propiedades del composite pueden estar caracterizadas por las propiedades de los constituyentes por separado o también pueden actuar sinérgicamente y proporcionar cualidades al material

compuesto que ninguno de los componentes posee por separado.

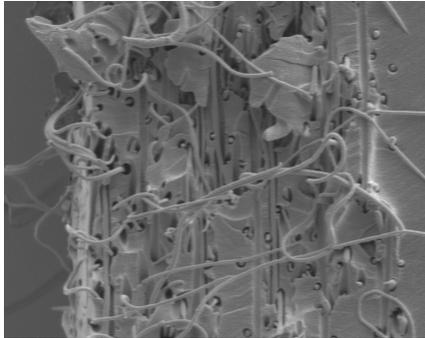


Figura 5: Imagen de la superficie de fractura de un composite de fibras de alcohol de polivinilo sobre una matriz de epoxy Referencia: Wikipedia

Existen diferentes clasificaciones para los composites dependiendo de la naturaleza de la fase de refuerzo, así, encontramos composites particulados, donde la fase de refuerzo son partículas, composites fibrosos, con refuerzo de fibras, ya sean largas o cortas (figura 5), nanocomposites, cuando la matriz se carga con nanofibras o nanopartículas y *laminates* compuestos por láminas apiladas de composites compuestos por fibras orientadas, en cuyo caso están caracterizados por el número y orientación de las fibras<sup>1</sup>. Los biocomposites formados por fibras suelen poseer propiedades anisotrópicas mientras que los formados por partículas suelen ser isotrópicos. El hueso es un ejemplo de composite anisótropo<sup>9</sup>.

Los materiales compuestos ofrecen ciertas ventajas significativas con respecto a las aleaciones metálicas o a las cerámicas, como por ejemplo la ausencia de corrosión y liberación de metales alergénicos e iones pesados como níquel o cromo, gran resistencia a la fractura y mayor resistencia al fallo por fatiga. Los composites poliméricos son radiotransparentes —aunque se les puede agregar un medio de contraste— por lo tanto, estos materiales son altamente compatibles con las técnicas modernas de radiodiagnóstico, como pueden ser la tomografía axial computerizada y la resonancia magnética<sup>16</sup>.

Pinzón y col. [17] han estudiado el efecto de adición de carbonato cálcico (CC) e hidroxiapatita (HA) en biocomposites basados en quitosano. La formación de enlaces de coordinación entre los iones de calcio y los grupos amino del quitosano cambia el mecanismo de gelificación del quitosano, la resistencia del gel y aumenta la adhesividad a las superficies óseas haciendo al nuevo composite un material con mayor potencial para la restauración ósea.

Por otro lado Xie y col. [18] han incorporado grafeno y sus óxidos (GO y rGO) a biocomposites de uso odontológico de índole regenerativa y reconstructiva para mejorar sus propiedades mecánicas. Además, el grafeno puede ser funcionalizado para combinarse con diversas biomoléculas para un potencial uso en *drug delivery systems* (sistemas de liberación controlada de medicamentos), sustratos o andamiajes gracias su alta versatilidad.

## 2.1. Biocompatibilidad

Desde que un biomaterial es implantado en el cuerpo se acepta que existe la posibilidad de interacción entre éste y el propio material, y que esta interacción, tiene un impacto significativo en la habilidad que posee el material para operar de forma satisfactoria su función en el periodo de tiempo que esté programado<sup>19</sup>. En los años 70 ya aparecen en algunos artículos la palabra

*biocompatibilidad* explícitamente. Ésta parece haber sido mencionada por primera vez en un congreso en 1970 por RJ Hegyeli (Amer Chem Soc Annual Meeting abstract) y CA Homsy y col. (J Macromol Sci Chem A4:3,615,1970)<sup>20</sup>.

La biocompatibilidad describe el estado de un biomaterial dentro de un ambiente fisiológico sin que el material afecte de manera negativa al tejido o el propio sistema al material. Ésta es el producto final de las interacciones físicas y químicas entre el material y el tejido/cuerpo y la respuesta biológica a tal interacción<sup>21</sup>. La biocompatibilidad debe ser definida en el contexto de una aplicación específica, es decir, aunque un material implantado provoque una leve reacción inflamatoria, los beneficios que éste aporta al organismo completo son suficientes para como para considerar la pequeña inflamación despreciable, por tanto, la designación de compatibilidad se basa en un balance de pros y contras adaptados a la situación del paciente<sup>19,21</sup>. Cabe mencionar que la palabra biocompatibilidad puede ser apreciada desde distintas perspectivas. Las observaciones que un médico haría sobre un biomaterial implantado son: (a) el material está rodeado de una fina, pero resistente cápsula de colágeno, (b) tal cápsula no se adhiere al implante, (c) existe poca vascularidad y celularidad<sup>1</sup> sobre la cápsula y (d), bajo un examen microscópico, macrófagos y células gigantes se encuentran en la superficie capsular incluso tras años de la intervención. Estas observaciones comprenden la llamada *Reacción de cuerpo extraño*, en la que la inflamación persiste indefinidamente con el material implantado<sup>20</sup>.

Un biomaterial es una entidad compleja y por tanto, la toxicidad puede provenir tanto de las propiedades física como químicas. La toxicidad de un biomaterial frecuentemente yace en el lixiviado de sustancias o componentes contaminantes durante el proceso de manufactura cuya composición química no es conocida normalmente. Aparte de tales sustancias ‘no deseadas’ incluidas en el proceso de fabricación, este lixiviado también puede tener su origen en la reacción con el tejido circundante y en la degradación del propio material (iones tóxicos, proteínas, compuestos citotóxicos, etc.)<sup>19,21</sup>. La biocompatibilidad no se puede determinar por un simple test, es altamente improbable que un sólo parámetro sea capaz de asegurarla. Por tanto, es necesario testar tantos parámetros de biocompatibilidad como sea posible desarrollando así una matriz de información para dar un veredicto preciso<sup>21</sup>. Según D. Williams<sup>19,22</sup> la biocompatibilidad se refiere a

La habilidad de un biomaterial de llevar a cabo una función determinada con respecto a una terapia médica, sin provocar ningún efecto, local o sistémico, no deseable en el paciente, sino generando la respuesta más beneficiosa en el tejido en una localización específica y optimizando el rendimiento clínico relevante en la terapia.

De acuerdo con Ratner [20] la definición de Williams [22, 23] de biomaterial en el que se hace referencia a ‘provocar una respuesta apropiada o beneficiosa’, en realidad hace referencia a la reacción del cuerpo a aislar el implante de sí mismo en una bolsa fibrosa y resistente aunque

<sup>1</sup>Es decir, un bajo riego sanguíneo y la ausencia de una gran variedad de tipos de célula, lo que sugiere un comportamiento poco activo en el organismo

el material cumpla su propósito y no genere una reacción fatal. Esa reacción de aislamiento parece a Ratner [20] una ‘bio-incompatibilidad’ entre el implante y el organismo. Como ejemplo de ello analiza el contrastaste entre la reacción biológica provocada por un hidrogel de poli(2-hidroxietilmetacrilato) con estructura porosa de radio característico  $30 \mu\text{m}$  y una muestra sólida del mismo polímero. La muestra sólida exhibe una reacción típica de cuerpo extraño mientras que la estructura porosa muestra poca o ninguna fibrosis (presencia de la cápsula de colágeno), excelente vascularización y reconstrucción del tejido original. Aquí expone la dicotomía: ¿Cómo podemos llamar a ambos procesos biocompatibles? haciendo ver que usamos el mismo biomaterial—biocompatible según la reacción provocada— en las mismas condiciones, pero las respuestas son totalmente distintas. Así, Ratner [20] propone la siguiente definición de biocompatibilidad:

Es la habilidad de un material de producir y guiar localmente el sanamiento no fibrótico de la herida, la reconstrucción y la integración del tejido original.

Por otro lado, sugiere la definición de ‘biotolerabilidad’ como la habilidad de un biomaterial de permanecer en el cuerpo por largos periodos de tiempo con bajos grados de reacción inflamatoria. Algo que vendría a reemplazar la definición de Williams [23].

### 2.1.1. Bioactividad

Mientras que por biocompatibilidad se encuentra normalmente en la literatura el concepto acuñado por Williams [22], la definición dada por Ratner [20] se acercaría más al concepto de bioactividad de más reciente aparición. Atendiendo a lo que se ha mencionado hasta ahora, un material biocompatible no produce una respuesta ‘dañina’ al organismo mientras cumple su función, pero éste genera una inflamación crónica durante su estancia en el cuerpo creando una barrera fibrótica de colágeno a su alrededor en la mayoría de los casos<sup>1,20</sup>.

El término ‘bioactivo’ fue acuñado para materiales que ‘enlazan’ con el tejido vivo cuando son implantados. Sin embargo, también se usa para referirse a materiales recubiertos por una capa similar a la hidroxiapatita *in vitro*, es decir, después de ser sumergidos en soluciones que simulan el plasma sanguíneo si nos centramos en la regeneración ósea<sup>24,25</sup>. Esta capa debe facilitar, bajo condiciones *in vivo*, la interacción con las entidades biológicas que inician la reacción de producción de nuevo tejido que hace adherir el material al tejido ya existente<sup>24</sup>. Una característica de la bioactividad de un material sería un control genético sobre las células biológicas, según Sepulveda, Jones y Hench [25], los productos de disolución asociados a los biocristales (bioglasses) generan control sobre el ciclo celular de los osteoblastos (células progenitoras del hueso) y en la rápida expresión de genes que regulan la osteogénesis y la producción de factores de crecimiento. La porosidad de los materiales es otra característica clave en el carácter bioactivo de un material<sup>20</sup>. Un tamaño de poro adecuado permite la angiogénesis (producción de nuevos vasos sanguíneos) en el material y, en consecuencia, la producción de tejido dentro del mismo. Un alta ratio volumen-superficie ayuda a materiales como los aerogeles a poseer una mejor



Figura 6: Apariencia de un aerogel a escala macroscópica. Referencia: Wikipedia

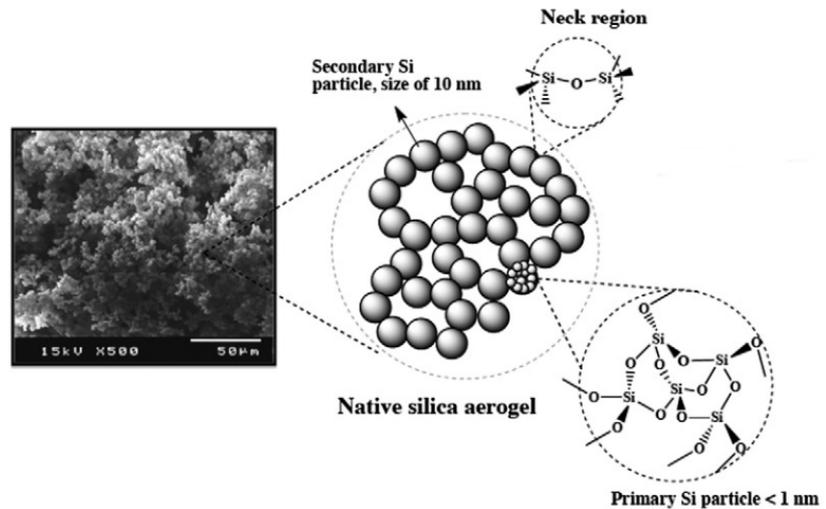


Figura 7: Estructura microscópica típica de un aerogel. En la imagen se observa una fotografía SEM (Scanning Electron Microscopy, microscopía electrónica de barrido) y un modelo estructural consistente en partículas o agregados de sílice de tamaños distintos. El tamaño de poro típico ronda los 50 nm. Referencia: Maleki, Durães y Portugal [29]

bioactividad y ser biodegradables<sup>11</sup> mientras facilitan, a su vez, la posibilidad de recubrimiento por una capa de hidroxiapatita cuando están en contacto con fluido corporal<sup>26</sup>. Por tanto, un material denominado *bioactivo* tiende a ‘fundirse’ con el tejido circundante de forma gradual mientras éste se repara y/o genera sin la aparición de una respuesta fibrótica al mismo.

### 3. Aerogeles

Los aerogeles son un grupo de materiales sólidos muy ligeros —con densidades aproximadamente en el rango de 0.1–40 % de la de la densidad del material masivo—, altamente porosos, con gran capacidad de aislamiento térmico, con transmisión óptica alta ( $\sim 99\%$ ), baja constante dieléctrica ( $\sim 1.0\text{-}2.0$ ) y bajo índice de refracción ( $\sim 1.05$ ). Tienen la apariencia de una sustancia ‘espumosa’ y translúcida, a veces denominada ‘humo congelado’. Los aerogeles están formados por redes complejas y contienen aire en más del 90 % de su volumen. Poseen, a su vez, valores muy altos de área específica ( $10^3 \text{ m}^2/\text{g}$ ). Estas interesantes características hacen de los aerogeles materiales con gran potencial en aplicaciones industriales tales como el aislamiento acústico y térmico así como en las áreas de la óptica y de dispositivos eléctricos y de almacenamiento energético<sup>27,28</sup>.

<sup>11</sup>Es decir, tener la habilidad de degradarse in vivo una vez haya cumplido su función. Por ejemplo un andamio ideal en la regeneración ósea se degradará o será reabsorbido una vez los osteoblastos hayan formado el hueso sobre la matriz.

### 3.1. Breve historia y evolución de los aerogeles

La historia de los aerogeles comienza alrededor de 1931<sup>30</sup>, cuando S. S. Kistler —en aquel entonces en la universidad de Stanford— intenta extraer el líquido de un gel evitando que éste se dañe. Para entender qué es un gel hay que entender previamente el concepto de coloide. Un coloide se puede definir como un sistema formado por dos o más fases, en las cuales una o más de ellas está dispersa en otra. La fase o fases en menor proporción reciben el nombre de *fase dispersa* y la fase que se encuentra en mayor proporción *fase continua*. Por lo general, las partículas coloidales son agregados de un gran número de átomos o moléculas y poseen dimensiones típicas que abarcan aproximadamente desde los 1–1000 nm. Este tamaño tan pequeño hace que las fuerzas gravitacionales sean despreciables frente a las interacciones de corto alcance como las Van der Waals o las cargas superficiales<sup>31,32</sup>. El nombre que recibe un coloide depende de las fases implicadas:

Se conoce como *sol* a la dispersión de una fase sólida en una líquida, como por ejemplo, una de las diferentes mezclas precursoras que da lugar a los aerogeles: aglomeraciones de sílice en etanol y/o agua<sup>III</sup>. Dicho término también hace referencia dispersión sólida en otro sólido, como por ejemplo el cristal de rubí, el cual es un sol sólido cuyo color viene dado por la dispersión de la luz. Un aerosol, por otra parte, es una dispersión de un líquido en un gas, como la niebla, o de un sólido en un gas, como el humo. La emulsión consiste en un líquido disperso en otro líquido, como la leche y finalmente, una espuma es una dispersión de un gas en un líquido.

Otra clasificación para los coloides es aquella basada en la atracción existente entre la fase dispersa y la fase continua. Se denominan coloides liofílicos o liofóbicos a aquellos en los que existe una atracción o repulsión de la fase dispersa con la continua respectivamente.

Un ejemplo de coloide liofóbico son los soles metálicos. Los coloides liofílicos poseen normalmente cierta similaridad química entre sus fases. Un *gel* se puede considerar una especie de masa semirígida de un sol liofílico<sup>32</sup>. En el

líquido se forma una estructura sólida y conectada en forma de red, a partir de las partículas dispersas del sol, que tiende a ocupar todo el volumen del recipiente (figura 8).

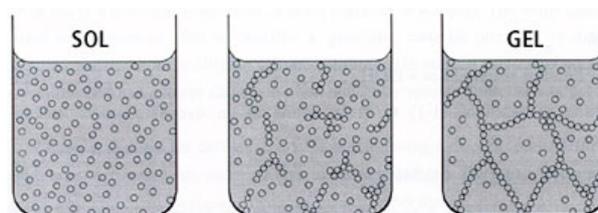


Figura 8: Conversión de un sistema coloidal sol al gel. Las partículas del sol se agregan hasta formar una red que va, con el tiempo, ocupando todo el volumen del líquido. Referencia: [http://www.uk-finishing.org.uk/N-COAT70/sol\\_gel.htm](http://www.uk-finishing.org.uk/N-COAT70/sol_gel.htm)

Según publica Kistler<sup>33</sup> en 1931, si se intenta producir un *aerogel*<sup>IV</sup> reemplazando el líquido del gel con aire, se encuentra que a medida que el líquido se va evaporando, el gel colapsa hasta que

<sup>III</sup>El etanol y el agua se pueden considerar como la fase continua ya que son miscibles y las aglomeraciones de moléculas de sílice como la fase dispersa.

<sup>IV</sup>El término aerogel fue acuñado por Kistler

queda reducido a una fracción muy pequeña del volumen original del gel. Esto queda explicado si se tiene en cuenta que la superficie del líquido intentará retraerse dentro de la estructura del gel a medida que se evapora y, junto al efecto capilar y las altas tensiones superficiales asociadas, comprimirán al gel hasta el punto en el que la estructura de éste sea suficientemente resistente como para soportar las fuerzas generadas en la interfaz líquido-gas.

Si se mantiene el líquido a una presión siempre superior a la presión de vapor y se eleva la temperatura, el líquido será transformado, a la temperatura crítica, en un fluido supercrítico sin que las dos fases hayan estado presentes al mismo tiempo. Bajo estas circunstancias, no existe transformación brusca a la temperatura crítica, el cambio que tiene lugar es de naturaleza continua y un cambio pequeño de temperatura sobre o por debajo de la temperatura crítica no tiene mayor efecto en el gel que dicho cambio alrededor de otro punto del rango de temperaturas. De esta forma, Kistler consigue llenar el gel con un fluido a baja densidad sin haberlo sometido a las fuerzas de compresión típicas de un sistema bifásico. A este tipo de secado se le denominó *secado supercrítico*.

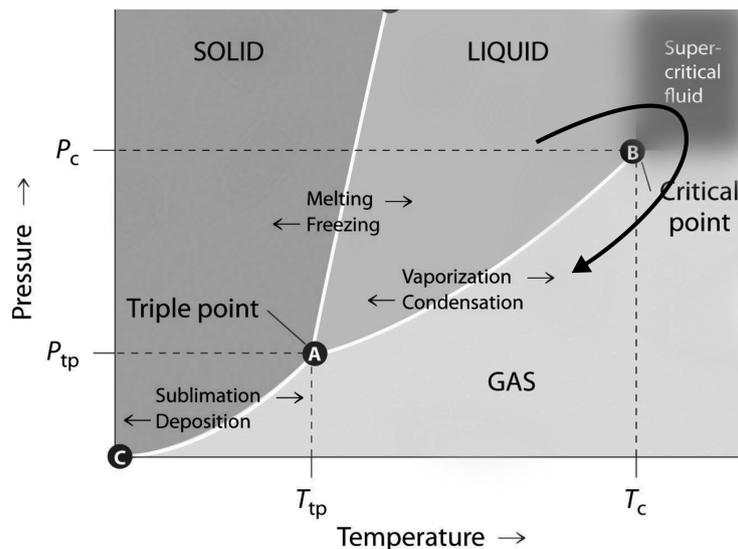


Figura 9: Ruta de secado utilizada por Kistler. Referencia: <https://saylordotorg.github.io>

Los primeros intentos de Kistler al trabajar con geles inorgánicos de sílice en agua a partir de silicato de sodio fracasaron debido a las altas presiones y temperaturas críticas del agua (217 atm, 374 °C). A temperaturas cercanas a la crítica, el agua se vuelve un disolvente y peptizador (que peptiza, que convierte un agregado en un sol coloidal en presencia de un electrolito) muy potente hasta el punto en que los geles de sílice y alúmina eran totalmente peptizados (disgregados, de nuevo en forma coloidal). Kistler evita este problema reemplazando el agua con alcohol etílico. Este posee un punto crítico a una presión y temperatura más baja que el agua (63 atm, 243 °C), además no producía el efecto peptizador del agua sobre la red<sup>33</sup>.

Los aerogel que Kistler consigue así son muy parecidos a los que se obtienen actualmente, transparentes, de baja densidad y muy porosos<sup>28</sup>. La única precaución que se ha de tener al reemplazar un líquido con otro en el gel es que éstos sean miscibles. De lo contrario, una interfaz entre ellos se formaría en la red del gel, que bajo ciertas circunstancias, podría comprimir el gel al igual que la interfaz líquido–gas lo hacía cuando el gel sufría el proceso de secado convencional<sup>33</sup>.

Aunque, tras la síntesis por Kistler, surgen como un material bastante revolucionario debido a sus características físicas, el desarrollo de aerogel se vio prácticamente abandonado por casi más de tres décadas, principalmente debido a la cantidad de tiempo requerida en su síntesis y la complejidad del proceso. Esto cambió con los avances realizados de la mano de Teichner, en la Universidad de Claude Bernard en Lyon, quien reemplaza el silicato de sodio usado por Kistler, por alcoxisilanos, concretamente tetrametoxisilano<sup>34</sup>. Esto eliminó los productos secundarios salinos generados en el proceso y además ahorró el paso del intercambio de agua a alcohol, acelerando el proceso de síntesis. Debido a la toxicidad del tetrametoxisilano (TMOS), en 1983 Arlon Hunt en el Microstructured Materials Group del Laboratorio de Berkeley, California, lo sustituye, satisfactoriamente, por tetraetoxisilano (TEOS)<sup>35</sup>, reactivo bastante menos peligroso. Arlon también desarrolla otra técnica de secado supercrítico donde el alcohol del interior del gel era sustituido por dióxido de carbono líquido sin dañar al aerogel<sup>36</sup>. Bajo estas circunstancias, el proceso de evacuación del líquido supercrítico se llevaba a cabo a temperaturas bajas, y por tanto más seguras y fáciles de alcanzar, dado que la temperatura crítica del dióxido de carbono (31 °C) es mucho más baja que la del etanol (243 °C)<sup>28,34</sup>.

Tras el reemplazo de las sales orgánicas por alcóxidos metálicos  $M(OR)_n$ , donde M designa un metal, O oxígeno y R un grupo alquilo (OR el grupo alcóxido), el agua se convertía en un reactivo y podía ser añadida de forma controlada al proceso sol-gel<sup>V</sup> y por tanto la físico-química del dicho proceso podía ser estudiada con detalle para producir aerogel de sílice monolíticos con las características deseadas<sup>34</sup>. Entre los resultados más relevantes, Woignier y col. [37] estudiaron el cambio en la estructura del aerogel durante la extracción a altas temperaturas del alcohol supercrítico, concluyendo que la magnitud de la transformación estructural, textural y de propiedades mecánicas era dependiente de la concentración de la concentración de TMOS, entre otros parámetros. Los autores concluyen que los intentos de extraer conclusiones en el proceso de agregación en la estructura del aerogel durante el secado supercrítico fallan debido a que la propia estructura es, en parte, el resultado del proceso de secado. Más tarde Vacher y col. [38] y Schaefer y col. [39] demuestran la estructura fractal y jerárquica en porosidad de los aerogel vía difracción de ángulo pequeño de neutrones y rayos X (SANS y SAXS).

Un modelo de control cinético desarrollado por Sandia National Laboratories<sup>31</sup> junto con un proceso de catálisis ácido–base en dos pasos, permitieron el diseño de aerogel de sílice

---

<sup>V</sup>Técnica mediante la cual una mezcla de precursores forma un sol que eventualmente gelificará. Esta técnica permite una libertad relativamente alta en la síntesis de productos.

monolíticos de muy baja densidad. Más tarde Tillotson y Hrubesh [40] modifican este proceso en dos pasos, reemplazando el alcohol con un solvente aprótico, vía destilación, con el propósito de evitar reacciones de hidrólisis reversas. Este método condujo al aerogel de sílice monolítico de más baja densidad ( $3 \text{ kg/m}^3$ ) con una porosidad del 99.98 % en volumen. En 2013 Xu, Sun y Gao [41] consiguieron sintetizar el aerogel grafeno más ligero. Tiene el récord del material más ligero del mundo con una densidad de  $0.16 \text{ kg/m}^3$ , alrededor de 7.5 veces más ligero que el aire (figura 10).

Cuando un precursor sol-gel, como el TEOS y el agua, poseen entre sí una solubilidad limitada, Rosa-Fox y col. [42] y Zarzycki [43] han demostrado que la mezcla podría ser, ventajosamente, sometida a vibraciones ultrasónicas para favorecer el contacto entre todos los reactivos obteniéndose geles con diferente textura denominados *sonogeles*.

En los últimos años, gracias a la alta capacidad de ajuste en sus características físicas y químicas, los aerogeles, en concreto los aerogeles híbridos (composites), han encontrado múltiples aplicaciones con gran potencial tecnológico. Muestra de ello es el elevado número de referencias a éstos encontradas en las bases de datos bibliográficas. El composite de aerogel más citado es el que contiene grafeno o su óxido como fase dispersa clave. Wu y col. [44] logran sintetizar un aerogel basado en grafeno dopado con nitrógeno como matriz para  $\text{Fe}_3\text{O}_4$  que actúa como electrocatalizador de alta eficiencia para las reacciones de reducción de oxígeno. Qiu, Xing y Zhang [45] y Jiang y col. [46] han estudiado el uso de aerogeles híbridos de grafeno en la mejora de la capacidad y estabilidad frente a los ciclos de carga de las baterías de ion de litio. Esto es posible gracias al control de la arquitectura de la estructura del aerogel en combinación con las monocapas de grafeno. Si y col. [47] aprovechan la alta versatilidad en la síntesis de aerogeles para reforzar la estructura y conferir, mediante la inclusión de nanofibras por electrospinning, aerogeles superelásticos y superhidrofóbicos para la separación de emulsiones aceite/agua, lo cual encuentra aplicaciones en la purificación de aguas contaminadas. La combinación de grafeno y óxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ) ha sido estudiado por Nawaz y col. [48] como fotocatalizador de alta eficiencia en la fotodegradación de la carbamazepina recalcitrante en solución acuosa (un contaminante de alta persistencia), aumentando considerablemente la eliminación de ésta en comparación con el uso del óxido de titanio solo.



Figura 10: Aerogel grafeno sobre una espiga.  
Referencia: <http://www.extremetech.com/>

A continuación se muestra en la figura 11 la evolución de la aparición de la palabra clave

‘aerogel’ a lo largo del tiempo según las bases de datos bibliográficas a las que se ha tenido acceso.

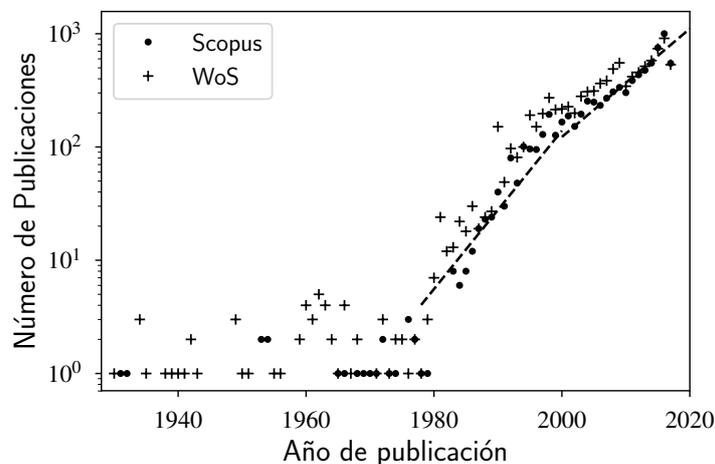


Figura 11: Evolución en el tiempo del número de artículos que contienen la palabra clave ‘aerogel’ según las distintas bases de datos bibliográficas.

La aparición más antigua data de 1931 y se corresponde con el artículo publicado por Kistler [33]. Como se puede apreciar en la figura, la tendencia que sigue el número de publicaciones entre 1980 y 2000 es aproximadamente exponencial. Entre 2000 y el presente, el crecimiento ha seguido siendo aproximadamente exponencial pero a un ritmo menor como se ve reflejado en las rectas de tendencia. Es en los últimos años donde se registra el mayor número de publicaciones sobre aerogeles con un pico en 2016 de 1001 artículos, por lo que se puede concluir que es un tópico que mantiene el interés de la comunidad científica.

En la figura 12 se muestra el reparto por territorio de los artículos relacionados con aerogeles. Como se puede observar, China encabeza la lista seguida por Estados Unidos con aproximadamente 2500 artículos, cada uno, de los 9698 que tiene Scopus registrados a la fecha del presente trabajo. Esto supone la posesión, entre estas dos potencias, de la procedencia de más de la mitad de todos los artículos. Si atendemos a la distribución del número de artículos publicados sobre aerogeles según la rama de conocimiento, se ve en la figura 13 que la ciencia de materiales es la disciplina con el mayor número de artículos sobre aerogeles (26 %) —como cabría esperar—, seguida de física (20 %) y química (17 %). Otras áreas incluyen la ingeniería, la ingeniería química, las ciencias ambientales, la energía y la bioquímica. Estas últimas están en auge en los últimos años con avances en la captura de residuos y en el diseño de nuevos y mejorados tipos de batería y dispositivos de almacenamiento energético<sup>c16 – c20</sup>. Si tenemos en cuenta las palabras clave *biomaterial*, *hueso* e *ingeniería de tejidos*, además de la palabra *aerogel* —las cuales constituyen el tema principal de este trabajo— se observa un pico en el número de artículos publicados (27), según Scopus, en 2016. Esto está en concordancia con la tendencia del término ‘aerogel’ por sí solo. El número de publicaciones que contienen las palabras mencionadas se aglomera entre los

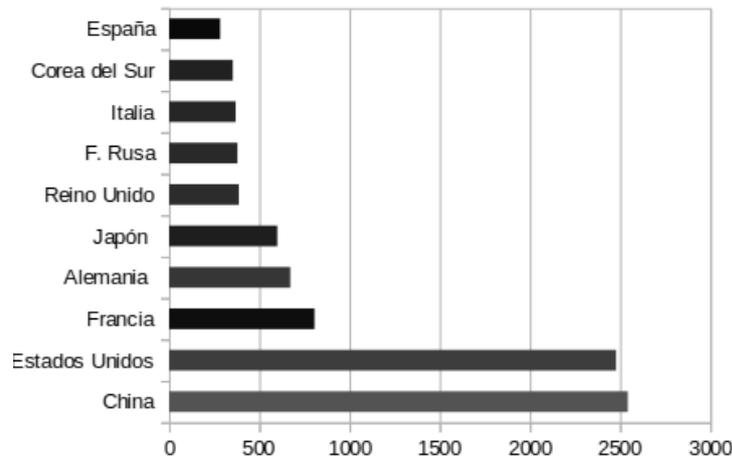


Figura 12: Análisis del número de artículos sobre aerogeles en función del territorio de procedencia. Referencia: Scopus

años 2005-2017 siendo las áreas de la ciencia de materiales y la química las que mayor número de artículos sobre bioaerogeles poseen (aproximadamente la mitad de todos los artículos), de acuerdo con Scopus.

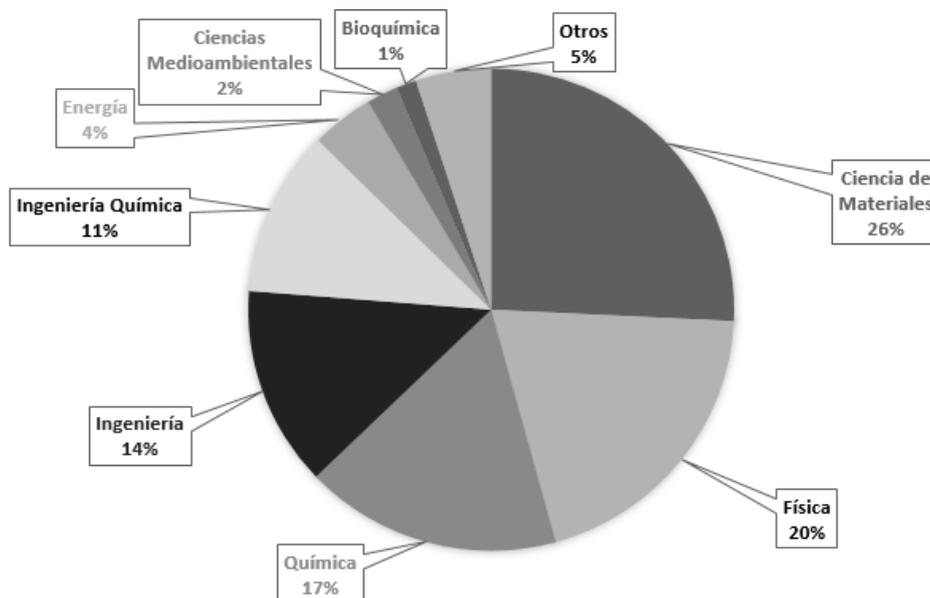


Figura 13: Análisis del número de artículos sobre aerogeles en función del área de conocimiento. Referencia: Scopus

### 3.2. Aplicaciones y propiedades de los aerogeles

A continuación se mencionarán algunas de las aplicaciones y utilidades de los aerogeles en general —reservando para un análisis posterior más detallado su potencialidad como biomaterial— atendiendo a la explotación de algunas de sus propiedades físicas o químicas.

### 3.2.1. Estructura porosa, densidad e hidrofobicidad

Los aerogeles son materiales con una combinación de alta porosidad y tamaño de poro pequeño ( $\sim 50$  nm), haciendo que técnicas como la intrusión de mercurio o la termoporometría sea difíciles de aplicar. Estas técnicas están basadas en la aplicación de presiones capilares, las cuales pueden causar grandes compresiones volumétricas dando lugar a valores incorrectos en el tamaño de poro o su volumen. La porosidad se mide como

$$P = 1 - \frac{\rho_{\text{muestra}}}{\rho_{\text{esqueleto}}} \quad (1)$$

Donde  $\rho_{\text{muestra}}$  hace referencia a la densidad del aerogel y  $\rho_{\text{esqueleto}}$  a la densidad del esqueleto del material base del aerogel, por ejemplo la sílice. De este modo podremos determinar la ratio espacio/esqueleto que da una medida de la porosidad. El caso en el que  $\rho_{\text{muestra}} \sim 0$  mostraría un aerogel totalmente hueco.

La contracción en volumen del aerogel se calcula a partir de los volúmenes del gel húmedo (alcogel o hidrogel) y el aerogel  $\%V = 1 - V_{\text{aerogel}}/V_{\text{gel}}$ . La densidad del esqueleto, como ya se ha mencionado anteriormente, se denota como  $\rho_{\text{esqueleto}}$  y se supone que es muy cercana a la del material o sustancia masiva que forma dicho esqueleto. El volumen de poro aproximado se puede calcular como,

$$V_p = \frac{1}{\rho_{\text{muestra}}} - \frac{1}{\rho_{\text{sustancia}}} \quad (2)$$

Los aerogeles pueden ser hidrófobos o hidrófilos, dependiendo de las condiciones en las que se sintetizan. Normalmente los aerogeles procedentes de hidrólisis y condensación de alcoxisilanos y secados a altas temperaturas supercríticamente son hidrófobos, mientras que los secados supercríticamente a bajas temperaturas ( $\text{CO}_2$ ) son hidrófilos. Estas diferencias radican en los grupos que se forman en la superficie del aerogel durante el secado supercrítico. Los grupos hidroxil ( $-\text{OH}$ ) confieren un carácter hidrofílico al aerogel por la polaridad del propio grupo. La adsorción y la condensación capilar del agua en el aerogel daña su estructura por las tensiones creadas y eventualmente causa su fractura. El secado de alta temperatura permite que los grupos hidroxil reaccionen con los precursores para adherir los grupos R correspondientes, como el etil o metil (TEOS, TMOS) a la superficie. Estos grupos tienen un carácter hidrófobo por la aparente no polaridad de sus enlaces<sup>49</sup>. En la figura 14 se muestra un esquemático de la estructura del aerogel en función de la hidrofobicidad o hidrofiliidad, estas pueden ser modificadas también mediante tratamiento químico<sup>50</sup>.

Estas características de alta porosidad en conjunción con el alto área específica asociada, hacen que estos materiales encuentren aplicaciones como filtros<sup>51</sup>, secuestradores<sup>52</sup> y catalizadores<sup>53</sup>.

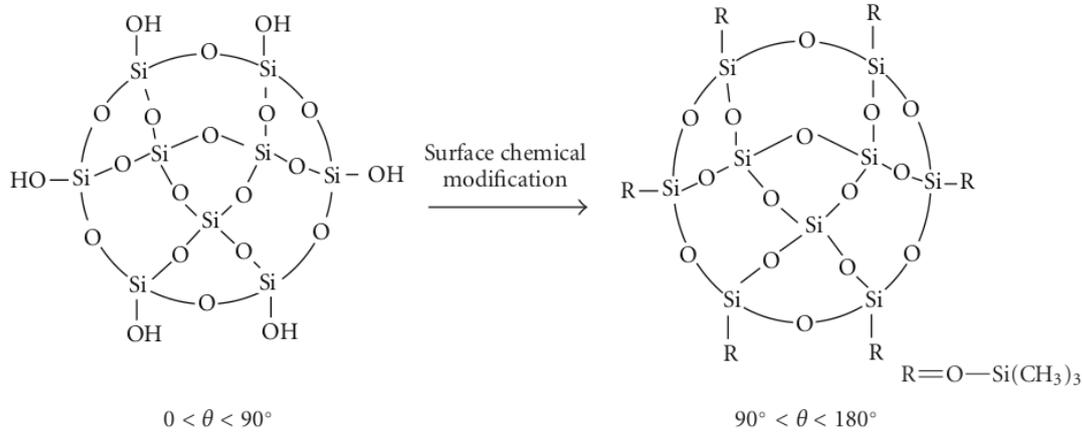


Figura 14: Estructura de un aerogel de sílice mostrando los grupos hidrófilos o hidrófobos de su superficie. Referencia: Gurav y col. [50]

### 3.2.2. Propiedades Térmicas

Los aerogeles son considerados como uno de los mejores aislantes térmicos conocidos. Las nano-celdas o poros y las partículas que conforma el aerogel son los principales responsables de su baja conductividad térmica. Esta conductividad, a través del sólido que conforma el aerogel, está limitada por las —extremadamente pequeñas— conexiones entre las partículas que forman la ruta de conducción del calor. De manera similar, la conducción a través del gas que impregna el aerogel se ve fuertemente reducida debido a que el recorrido libre medio entre colisiones de las moléculas gaseosas es del orden del tamaño del poro. Por tanto, las moléculas de aire colisionan con el sólido tan frecuentemente como lo hacen entre sí. Por otra parte, la conductividad radiativa es también baja debido a la fracción de masa tan baja y las áreas específicas tan elevadas que poseen estos materiales. Aunque hay que apuntar que este tipo de conductividad aumenta dramáticamente con el aumento de la temperatura. Valores típicos de  $0.020 \text{ W/m} \cdot \text{K}$  han sido medidos en aerogeles de sílice a  $300 \text{ K}$  y a  $1 \text{ atm}$ <sup>54</sup>.

En el caso de los aerogeles de sílice, la relación entre las conductividades térmicas del aerogel y de la sílice vítrea vienen dados por

$$g = \frac{\lambda_{\text{vitr.silica}}}{\lambda_{\text{aerogel}}} = \frac{3}{\alpha\beta\gamma} \frac{\rho_{\text{vitr.silica}}}{\rho_{\text{aerogel}}} \quad (3)$$

Donde  $\alpha = 3m_{\text{total}}/m_{\text{eff}}$  y  $m_{\text{eff}}$  la masa efectiva de conducción,  $\beta$  la ratio entre la capacidad calorífica en el aerogel y la sílice vítrea y  $\gamma^{-1}$  la resistencia térmica debida a la curvatura de los recodos del esqueleto de la red. Se observa en la figura 16 que la capacidad calorífica de los aerogeles es siempre mayor en el rango de temperatura medido que la de la sílice vítrea. Según Scheuerpflug, Hauck y Fricke [55] el parámetro  $g$  varía entre 500–100. De acuerdo con los datos mostrados en la figura 17 la conductividad térmica de los aerogeles es menor cuanto

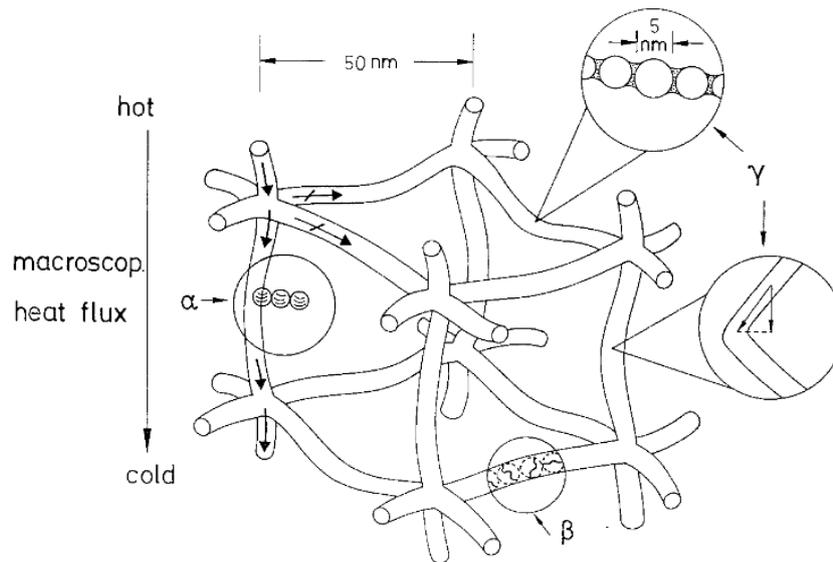


Figura 15: Modelo estructural de una celda de aerogel de sílice. El flujo de calor va a venir determinado por la estructura del material y sus propiedades intrínsecas. Referencia: Scheuerpflug, Hauck y Fricke [55].

menor es su densidad, como cabría esperar. Se observa que para temperaturas cercanas a 1 K las conductividades son extremadamente pequeñas, mientras que para temperatura ambiente rondan los valores típicos de la centésima de vatio.

Los aerogeles de sílice han sido, por influencia histórica, la base, en cierta forma, de las investigaciones en aerogeles. Según Hrubesh y Pekala [54] la forma de reducir la conductividad térmica en aerogeles es añadir fases con menor conductividad térmica o usar compuestos orgánicos o inorgánicos de menor conductividad térmica (como base del aerogel, en lugar de la sílice), reducir el tamaño de poro o añadir absorbentes de IR. La forma más efectiva, según los autores anteriormente citados, es la reducción en tamaño de poro. En sus resultados en [54] los agentes opacificadores añadidos pueden promover un tamaño de poro menor además de aumentar el coeficiente de extinción de infrarrojos.

Teniendo en cuenta las propiedades térmicas que muestran los aerogeles, los hacen unos candidatos excelentes como materiales aislantes. Incluso, dependiendo de su síntesis, se pueden utilizar en ventanales y estructuras que requieran el paso de la luz<sup>56</sup>, por ser éstos altamente transparentes. Recientemente Lei y col. [57] han demostrado que añadiendo nanoláminas de óxido de grafeno a aerogeles de sílice, obtienen conductividades térmicas en el rango 0.0089–0.0075  $\text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$  mejorando, a su vez, la resistencia mecánica de los aerogeles gracias a la fuerte interacción entre el óxido de grafeno (GO) y la matriz de sílice. Por otra parte Sun y col. [58] han desarrollado aerogeles de carbono a partir de resorcinol y formaldehído en solución acuosa de GO y un añadido de nanoláminas de grafeno que han resultado en un composite de alta conductividad eléctrica ( $2.25 \Omega^{-1} \text{cm}^{-1}$ ) y baja conductividad térmica ( $0.027 \text{W m}^{-1} \text{K}^{-1}$ ) a

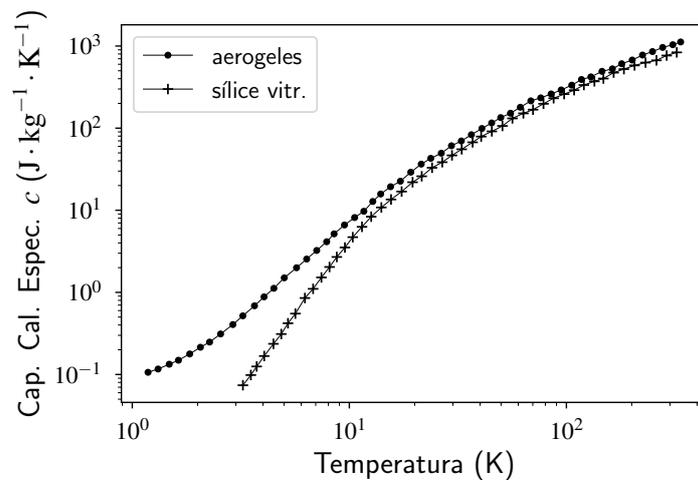


Figura 16: Capacidad calorífica específica de aerogeles de sílice y sílice vítrea. Referencia: Scheuerpflug, Hauck y Fricke [55]

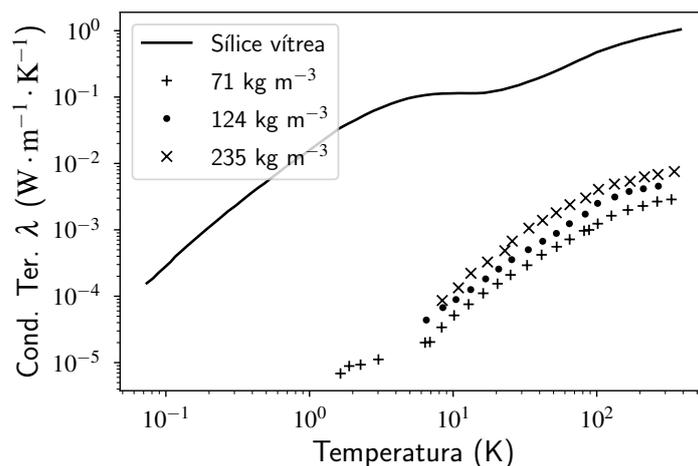


Figura 17: Conductividad térmica de la sílice vítrea en comparación con aerogeles de sílice de distinta densidad en función de la temperatura. Referencia: Scheuerpflug, Hauck y Fricke [55].

una densidad de  $23.5 \text{ mg/cm}^3$  con altas potencialidades como protección térmica en sistemas de electrodos.

### 3.2.3. Propiedades Ópticas

Aunque los aerogeles de sílice son percibidos como materiales transparentes mostrando cierta similitud con el cristal, estando ambos materiales compuestos de sílice, el aerogel exhibe una apariencia azulada neblinosa cuando se observa frente a un fondo oscuro y, además, enrojece ligeramente la luz que lo atraviesa. Estos efectos son resultado de la dispersión Rayleigh de la luz a su paso por este material. En los aerogeles de sílice, el tamaño de la partícula primaria ronda  $\sim 2 - 5 \text{ nm}$ , no contribuyendo significativamente a la dispersión. Sin embargo, los centros dispersores no surgen necesariamente de estructuras sólidas. La red de sílice del aerogel posee

una estructura porosa jerárquica con distintos tamaños poro. Los poros también pueden actuar como centros dispersores, por tanto habrá cierta variedad de longitudes de onda dispersadas. La ley que sigue la transmitancia de luz y la longitud de onda viene dada por la siguientes expresión<sup>59</sup>.

$$T = Ae^{-ct/\lambda^4}$$

Donde  $T$  es la transmitancia,  $t$  el espesor de la muestra,  $\lambda$  la longitud de onda de la luz,  $c$  la intensidad de dispersión Rayleigh y  $A$  el factor de transmisión independiente de la longitud de onda.

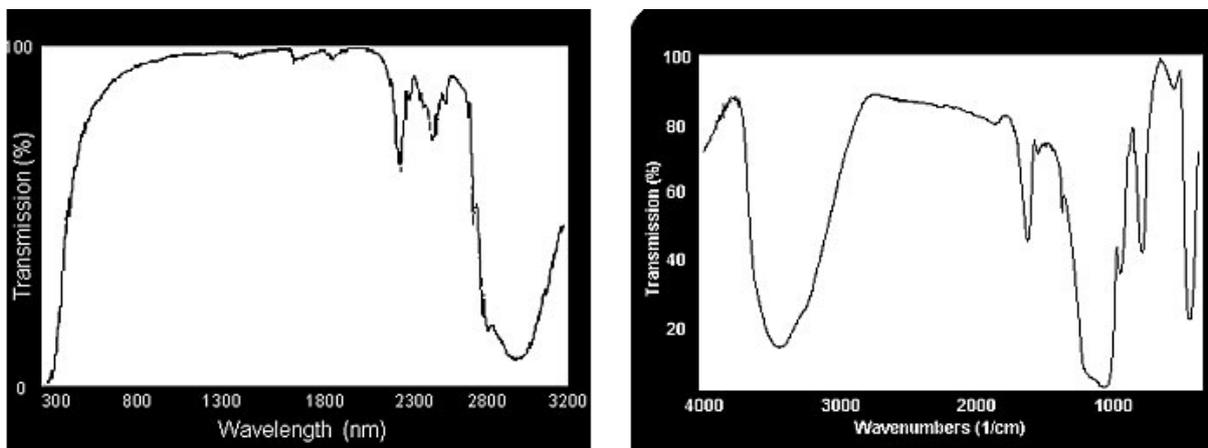


Figura 18: A la izquierda espectro de transmisión visible, a la derecha espectro de transmisión infrarroja de un aerogel de sílice. Los valles de absorción del espectro visible están situados en el comienzo de la zona infrarroja. La absorción en la región de infrarrojos se debe principalmente a las vibraciones moleculares. La vibración fundamental del enlace siloxano (Si-O-Si) se da a los  $1100 \text{ cm}^{-1}$  Referencia: [59]

Por su bajo índice de refracción (cercano a 1) y la posibilidad de síntesis con composiciones múltiples, los aerogeles se usan en detectores de radiación Cerenkov por tener índices de refracción específicos para dichos detectores, en la óptica ligera, como guías de onda por su índice de refracción<sup>60</sup>, en efectos ópticos especiales<sup>61</sup>, en ventanas de alta eficiencia energética<sup>62</sup> y como fondo para espejos<sup>61</sup>. La adición de nanotubos de carbono (multiwalled carbon nanotubes) a los aerogeles de sílice puede modificar de forma controlada la transmisión óptica de estos materiales, lo que los convierte en unos potenciales candidatos como elementos ópticos en aparatos fotónicos, aprovechando además, sus excelentes propiedades térmicas<sup>63</sup>.

### 3.2.4. Propiedades Acústicas

La velocidad del sonido en los aerogeles puede llegar a ser tan baja como 100 m/s. Se ha de mencionar de forma explícita que el sonido no se propaga por el aire dentro de los poros, sino que lo hace a través de la delicada estructura de sílice de estos materiales, por lo general a mayor densidad mayor será la velocidad del sonido. La razón subyacente a esta extremadamente baja velocidad del sonido es un módulo Young excepcionalmente bajo ( $10^6$ – $10^7 \text{ N/m}^2$ ), pudiendo

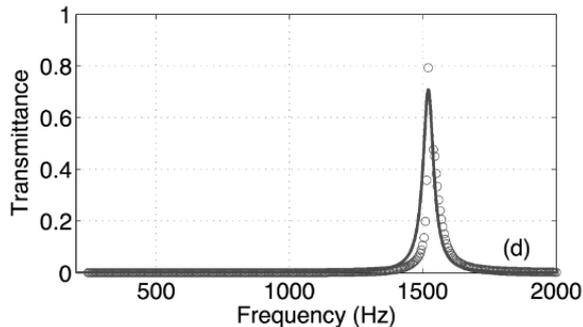


Figura 19: Transmisión del sonido en el rango de frecuencias bajas para un aerogel de  $107 \text{ kg/m}^3$ . Referencia: Guild y col. [68]

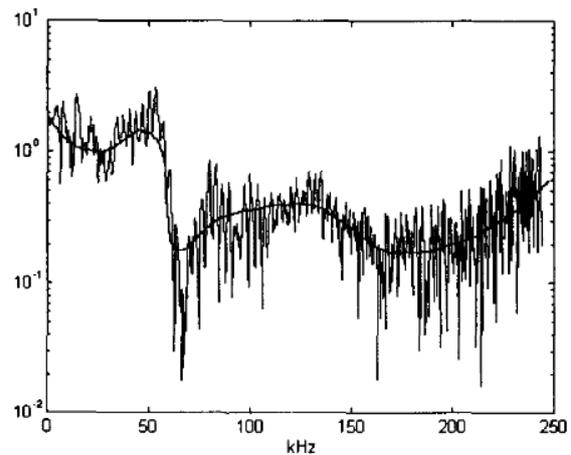


Figura 20: Transmisión del sonido en un rango de frecuencias más amplio para un aerogel de densidad  $91 \text{ kg/m}^3$ . Referencia: Gibiat y col. [65]

ser comprimidos fácilmente. Esto permite usar a los aerogeles como aislantes acústicos per se o en situaciones en las que se requieran aislantes acústicos con propiedades aislantes térmicas, sobre todo en el rango de frecuencias bajas<sup>64,65</sup>. Según Eskandari y col. [66] los composites de aerogeles de sílice con UPVC muestran una absorción del sonido altamente mejorada, la pérdida en frecuencias bajas se acentúa, mientras que la de frecuencias altas disminuye. De acuerdo con Feng y col. [67] la adición de fibras de celulosa a la sílice mejora las propiedades mecánicas del aerogel haciéndolos más flexibles y mejorando sus propiedades aislantes, tanto acústicas como térmicas, además este tipo de aerogeles muestra un comportamiento altamente hidrófobo, con ángulos de contacto de  $151^\circ$ , lo que los puede hacer materiales prácticos en aplicaciones donde la humedad sea una restricción.

## 4. Síntesis de Aerogeles

### 4.1. El método Sol-gel

El método sol-gel es un método de síntesis en el cual, partiendo de precursores moleculares como alcóxidos metálicos o sales inorgánicas, se obtiene un esqueleto del óxido mediante reacciones de hidrólisis y polimerización a baja temperatura, lo cual permite la síntesis de fases metaestables del óxido e incluso sólidos mixtos organoinorgánicos. Las características especiales de los soles y los geles permiten la síntesis de fibras, láminas, cadenas, geles y polímeros tridimensionales. Una característica particular del proceso sol-gel es la posibilidad que ofrece de controlar el proceso de síntesis desde el precursor molecular hasta el producto, lo que supone la posibilidad de sintetizar nuevos materiales organoinorgánicos<sup>69</sup>.

Un sol, ya mencionado anteriormente, es una suspensión coloidal de nanopartículas en un

líquido o en un sólido. Estas partículas pueden ser amorfas o cristalinas y pueden poseer densas subestructuras porosas o poliméricas, debido a la agregación de unidades químicas subcoloidales<sup>70</sup>.

Un gel húmedo consiste en una red sólida tridimensional continua y porosa que soporta y envuelve a una fase líquida continua. Esto se conoce como *gel húmedo*. La gelificación —el proceso de formación del gel— en la mayoría de los sistemas sol-gel para la síntesis de óxidos, se da por la formación de enlaces covalentes entre las partículas del sol. La formación del gel puede ser reversible cuando otros tipos de enlace, como los Van der Waals o los de hidrógeno, están presentes. Así, La estructura del gel depende, en mayor parte, del tamaño y la forma de las partículas del sol. La aglomeración o agregación de las finas partículas del sol se puede dar por interacciones Van der Waals y/o por la minimización de la energía total interfacial o superficial del sistema. Para prevenir la agregación —o estabilizar el sol— se requieren fuerzas repulsivas de dimensiones comparables. La estabilización puede ser conseguida por adsorción de una capa orgánica (barrera estérica) o creando una repulsión electrostática entre las partículas. Esto demuestra la gran influencia del uso de aditivos orgánicos y especialmente especies iónicas en el proceso de gelación. El secado de los geles húmedos por la evaporación del líquido en los poros da lugar a fuerzas capilares<sup>33</sup> que causan el encogimiento de la red del gel, normalmente en un factor entre 5–10. Los geles secos resultantes se denominan *xerogels*<sup>70</sup>. Si el líquido que rodea los poros de la estructura del gel es alcohol, el gel se denomina *alcogel*, si es agua, *hidrogel*. El término genérico gel normalmente hace referencia tanto a xerogeles como alcogeles. Cuando el gel seco se consigue evitando las tensiones capilares en los poros mediante el secado supercrítico, como ya se discutió anteriormente, se denominan *aerogel*. Si se extrae el líquido mediante una ruta congelación/sublimación el material resultante es denominado *criogel*<sup>69</sup>.

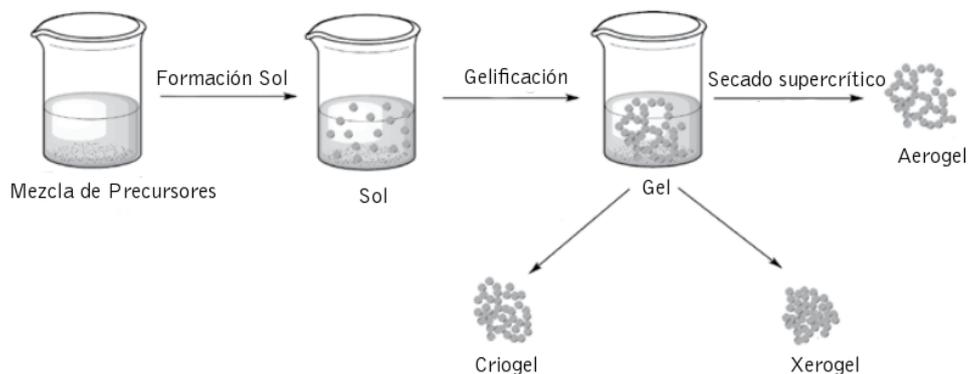


Figura 21: Diferentes tipos de geles resultantes del método sol-gel. Dependiendo del tipo de secado se obtienen aerogeles, criogeles o xerogeles. Referencia: Fardioui, Qaiss y Bouhfid [71]

A continuación se discutirán los pasos más relevantes en la ruta de síntesis de aerogeles via el método sol-gel. La descripción de los pasos se centrará o tomará como base, cuando sea oportuno, a los aerogeles de sílice por tener éstos especial relevancia histórica así como por ser

la base de otros muchos composites de aerogeles.

#### 4.1.1. Hidrólisis y Condensación

El principio químico básico detrás del proceso sol-gel en los materiales basados en silicio es la transformación de las especies que contienen Si-OR (grupo alcoxi) y Si-OH (grupo silanol) a compuestos siloxanos (enlace Si-O-Si) por reacciones de condensación. Desde un punto de vista estructural, esto se correspondería con la conexión de tetraedros de SiO<sub>4</sub> vía compartición de vértices como se muestra en la figura 22. Para obtener un gel estable, el número de enlace siloxano Si-O-Si debe ser maximizado y consecuentemente, el número de enlaces silanol Si-OH y alcoxi Si-OR debe ser minimizado. En los sistemas basados en precursores alcóxidos, como el tetraetoxisilano (Si(OEt)<sub>4</sub>, siendo Et el radical etil, CH<sub>3</sub>CH<sub>2</sub>-), las reacciones de hidrólisis del grupo alcoxi Si-OR deben preceder a las reacciones de condensación, pues se ha de formar el grupo silanol Si-OH<sup>70</sup>.

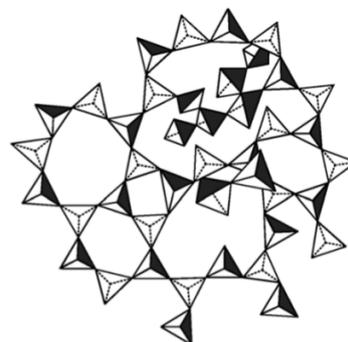
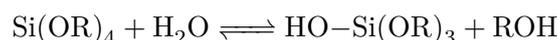


Figura 22: Red amorfa formada por enlaces siloxanos en el SiO<sub>4</sub>. Referencia: Levy y Zayat [70]

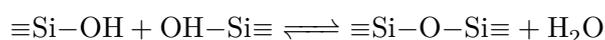
Los alcóxidos metálicos M(OR)<sub>n</sub> suelen ser un tipo de precursor bastante recurrido en la síntesis de geles ya que reaccionan directamente con el agua<sup>31</sup>. La hidrólisis de los alcóxidos viene dada por la siguiente reacción en el caso del silicio



En este caso tenemos una reacción de *hidrólisis parcial* ya que sólo uno de los grupos OR ha formado su correspondiente alcohol (ROH) y, por consiguiente, sólo un grupo hidroxil (OH) se ha unido al átomo central de silicio. Si existe suficiente agua disponible, la reacción de hidrólisis se completa dando,



La polimerización para formar enlaces siloxano (Si-O-Si) ocurre mediante condensación por agua o alcohol como se indica en las siguientes reacciones:



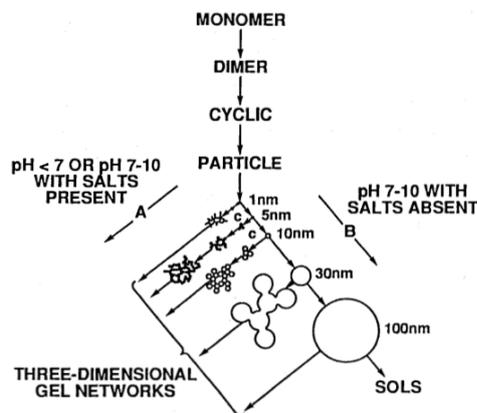


Figura 23: Ruta de condensación para la sílice. Dependencia del pH y la presencia de sales Referencia: Brinker y Scherer [31]

Tras la condensación se forma partículas de sílice a través de los enlaces siloxano que van dejando en su exterior los grupos silanol o alcoxi. Estas partículas son las que posteriormente se agregan para formar la red que conforma el gel dependiendo del pH. A pH muy bajos ( $\sim 1$ ) la depolimerización, o ruptura de enlaces silanol, para formar agregados o partículas de mayor tamaño, es menos probable y la red que se forma se corresponde con una red tridimensional molecular de sílice<sup>31</sup>.

En la figura 23 se puede apreciar el efecto de la presencia de sales en la mezcla precursora y el pH de la misma. A pH bajos, como mencionado anteriormente, la red que se forma es monomérica o compuesta de un tamaño de partícula muy pequeño del orden de 1 nm. El aumento del pH hace más fácil la ruptura de enlaces silanol para la reorganización del polímero y el consiguiente crecimiento de la partícula, lo que lleva a redes de gel con un tamaño de partícula mayor.

La velocidad de reacción de hidrólisis y condensación tiene una dependencia en pH diferente como se puede observar en la figura 24. La velocidad mínima para la hidrólisis se da alrededor de pH 7 y para la condensación a pH 4.5, correspondiéndose esta última con el PZC<sup>VI</sup> (punto de carga nula) de la sílice. Como ya se ha mencionado, el pH determina el tamaño de la partícula ya que afecta a la organización de la sílice, y por tanto tendrá un efecto sobre la textura del gel. A pH intermedios, la velocidad de condensación será proporcional a la concentración de grupos hidroxil ( $\text{OH}^-$ ), a pH menores que 2 será proporcional a la concentración de protones ( $\text{H}^+$ )<sup>70</sup>.

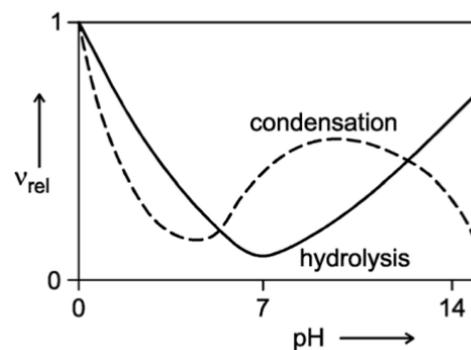


Figura 24: Dependencia de la velocidad de reacción de la hidrólisis y condensación en función del pH. Referencia: Levy y Zayat [70]

#### 4.1.2. Gelificación

Las reacciones de hidrólisis y condensación conducen a la formación de clústeres que se unen formando un gel. La visión más simple del proceso de gelificación es que los clústeres crecen por medio de la condensación de polímeros o la agregación de partículas hasta que éstos colisionan, es entonces cuando se unen hasta formar un gel que ocupa todo el volumen disponible. En el

<sup>VI</sup>El PZC se corresponde normalmente con el pH al cual un sólido sumergido en un electrolito exhibe una carga neta superficial nula.

momento en el que el gel se forma, todavía existen clústeres en forma de sol en la solución, aunque no están unidos a la red. Con el tiempo, éstos se unirán a la misma proporcionándole rigidez. De acuerdo con esta descripción, el gel aparece cuando se forma el último enlace que genera el clúster ‘gigante’ y que ocupa todo el volumen disponible. Es en este punto en el que aparece la propiedad elástica asociada a una red tridimensional continua y la viscosidad de la mezcla inicial se eleva abruptamente como se observa en la figura 25. Este cambio en el comportamiento reológico se usa normalmente para definir el tiempo de gelificación  $t_{gel}$ , usualmente definido como el tiempo que toma a la muestra alcanzar una cierta viscosidad  $\eta^{31}$ .

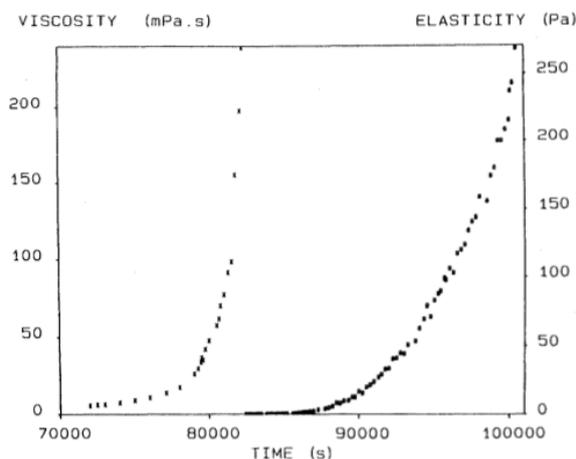


Figura 25: Aumento de la viscosidad y elasticidad de una muestra sol-gel en la transición a gel o gelificación. Referencia: Brinker y Scherer [31]

### 4.1.3. Envejecimiento

Cuando el gel se mantiene en la mezcla de precursores tras el punto de gelificación, su estructura y propiedades siguen cambiando. Este proceso se conoce como envejecimiento. Se pueden dar cuatro procesos durante el envejecimiento: condensación, sinéresis, engrosamiento y transformación de fase.

Las reacciones de condensación, tanto mediante agua como alcohol, en el caso de los alcóxidos, se siguen dando y por tanto se siguen formando clústeres de sílice que refuerzan la conectividad de la red y aumentan su dimensión fractal. La sinéresis es el encogimiento espontáneo del gel y la expulsión del líquido del poro. El engrosamiento (coarsening) es un decrecimiento irreversible en el área específica debido a procesos de disolución y precipitación<sup>72</sup>.

**Condensación** Normalmente en los geles basados en alcóxidos, la reacción de hidrólisis química se completa de forma relativamente rápida en los pasos tempranos de la preparación del sol, en especial cuando se usa un ácido como catalizador. Para geles de sílice sintetizados en soluciones alcohólicas (alcogeles), la resonancia nuclear magnética y la espectroscopía Raman muestran que el número de enlaces se incrementa por bastante tiempo tras el punto de gelificación. Las reacciones de condensación continúan por la alta concentración de grupos silanol (Si-OH) en el recién formado gel. Conforme los grupos hidroxil (OH) se pierden en el envejecimiento, nuevos enlaces se forman y se generan más estructuras entrelazadas (cross-linked). Dado que estas reacciones químicas son más rápidas a mayor temperatura, el proceso de envejecimiento puede ser acelerado a través de un tratamiento hidrotérmico<sup>72,31</sup>.

**Sinéresis** La contracción del gel y la expulsión resultante del líquido del poro se denomina sinéresis. La sinéresis en alcogeles se atribuye generalmente a la formación de nuevos enlaces por condensación que resulta en el encogimiento de la red del gel, estos actúan como ‘si tirasen’ de la estructura (figura 26) haciéndola más compacta y expulsando al líquido del poro.

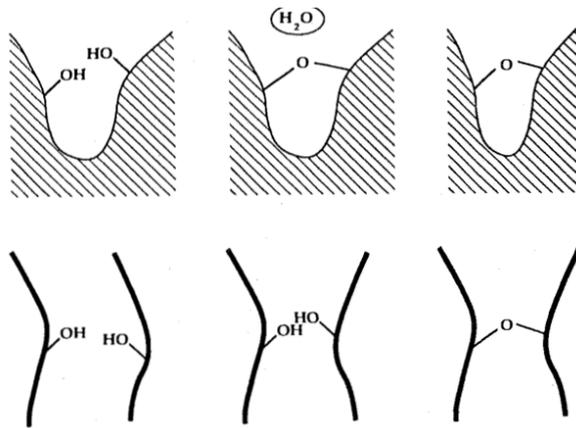


Figura 26: Formación de enlaces que da lugar al encogimiento de la red y la expulsión de líquido, proceso conocido como sinéresis. Arriba en superficies, abajo en cadenas. Referencia: Brinker y Scherer [31]

líquido por sus poros<sup>72,31</sup>.

**Engrosamiento** El engrosamiento (coarsening) o maduración de Ostwald, es un mecanismo en el cual las partículas más pequeñas del sol —más propensas termodinámicamente a disolverse— se disuelven y precipitan sobre partículas de mayor tamaño, engrosando o agrandando a estas últimas. Puesto que las superficies convexas son más solubles que las cóncavas, si un gel está inmerso en un líquido en el que es soluble, el material disuelto tenderá a precipitar sobre regiones de curvatura negativa. Esto significa que los cuellos entre partículas crecerán y los poros de menor tamaño serán rellenados por este precipitado. El resultado de este proceso es un aumento en el tamaño medio del poro y una disminución del área específica. En el caso de la sílice, la solubilidad de ésta aumenta con el pH y por tanto también lo hará la velocidad de engrosamiento o maduración de Ostwald del gel<sup>31,72</sup>.

En hidrogeles la estructura está controlada por el balance entre la repulsión electrostática y las fuerzas atractivas de Van der Waals, por tanto el grado de contracción puede ser controlado mediante la inclusión de electrolitos. La ratio de contracción en la sinéresis posee un mínimo en el punto isoeléctrico, a un pH 2 para la sílice. La contracción también puede deberse, en parte, al intento del sistema de reducir las tensiones de la interfaz sólido-líquido. La velocidad de la sinéresis se incrementa con la concentración de sílice y con la temperatura. Otro factor a considerar en la contracción por sinéresis es la permeabilidad del gel al paso de

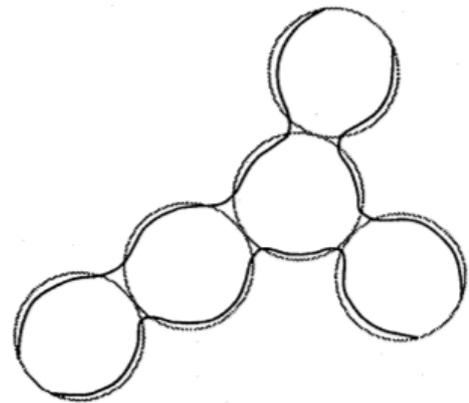


Figura 27: Representación esquemática de la precipitación sobre los cuellos entre partículas debido a su curvatura. Referencia: Brinker y Scherer [31]

**Transformación de fase** Varios tipos de transformación de fase se pueden dar durante el proceso de envejecimiento: En la microsinéresis, los clústeres poliméricos se agregan entre sí dejando regiones de líquido libre, ya que estos suelen tener afinidad por ellos mismos. Esto causa un aspecto turbio en el gel. Este tipo de transformación de fase se caracteriza por una separación local de sólido y líquido. También pueden existir en el gel regiones del alcóxido sin reaccionar cuando el proceso de hidrólisis ha sido catalizado por ácidos. En otros casos puede haber cristalización y precipitación de cristales de nitrato o zirconia en geles basados en aluminio o fosfato<sup>31</sup>.

## 4.2. Secado Supercrítico

El método más utilizado para obtener un aerogel a partir de un gel es el secado supercrítico. Este método fue propuesto por Kistler<sup>33</sup>, en los albores de la síntesis de estos materiales, para evitar la contracción que sufría un gel si éste se secaba en condiciones ambientales, debido a la existencia de una interfase líquido-vapor en sus poros. En muchos casos, el líquido presente en el gel es el alcohol correspondiente al precursor —como por ejemplo el etanol, si se ha usado tetraetoxisilano (TEOS)— y por ello, se suele usar el secado supercrítico de dicho alcohol. Sin embargo, también es posible realizar un secado supercrítico con CO<sub>2</sub>, el cual posee una temperatura y presión críticas menores (31 °C, 72.8 atm). Estas variables ( $p_C$ ,  $T_C$ ) influyen en la textura del aerogel resultante debido a posibles variaciones morfológicas dependientes de tales parámetros. Incluso en el secado supercrítico, el gel experimenta cierta contracción debido a un colapso parcial de la estructura porosa<sup>73</sup>.

**Fluido Supercrítico** Se dice que las sustancias están en estado de *fluido supercrítico* cuando éstas se encuentran por encima de los puntos de presión y temperatura críticos. Los fluidos supercríticos han suscitado un gran interés debido a sus propiedades únicas, como por ejemplo, su alta difusividad, su baja viscosidad, su baja tensión superficial —en comparación con líquidos— y su alta densidad en comparación con un gas ideal. Las fluctuaciones que se producen en la densidad debido a pequeños cambios en la presión o la temperatura son pronunciadas y permiten ‘adaptar’ al fluido supercrítico para su uso en diferentes aplicaciones<sup>74</sup>.

**Fuerzas capilares** Conforme el líquido se evapora, las fuerzas capilares causan que el cuerpo del gel se encoja, en la mayoría de los casos reduciéndose en más del 50 % en volumen. Dado que los intersticios capilares en los geles son pequeños, el transporte de la fase líquida a través de éstos es lento, por tanto, si el gel se seca de forma rápida (como en una estufa), la contracción del volumen de éste cerca de la superficie del monolito genera estrés que causan una fracturas y una ulterior fragmentación. Las tensiones presentes en el proceso de secado también pueden provenir de pequeñas diferencias en el tamaño del poro. La presión de vapor del líquido masivo no es igual que la presión de vapor en un capilar, es más, la presión de vapor en un capilar va a

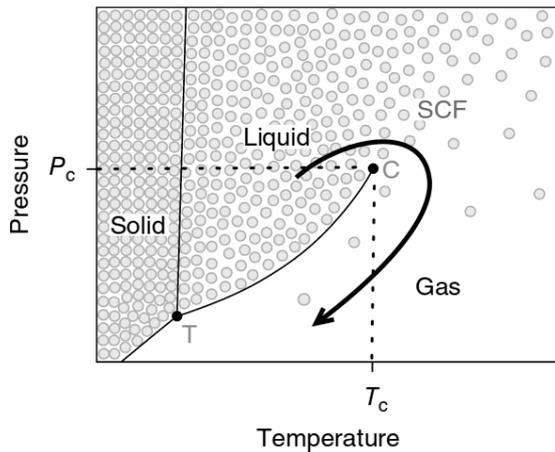


Figura 28: Diagrama de fase de una sustancia pura. A partir de la temperatura y la presión supercrítica, la sustancia se comporta como un fluido con propiedades intermedias entre gas y líquido. En la figura está representada la ruta de secado supercrítico, en la que se pasa del estado líquido al gas sin cruzar la línea de coexistencia de fases. Referencia: Fardioui, Qaiss y Bouhfid [71]

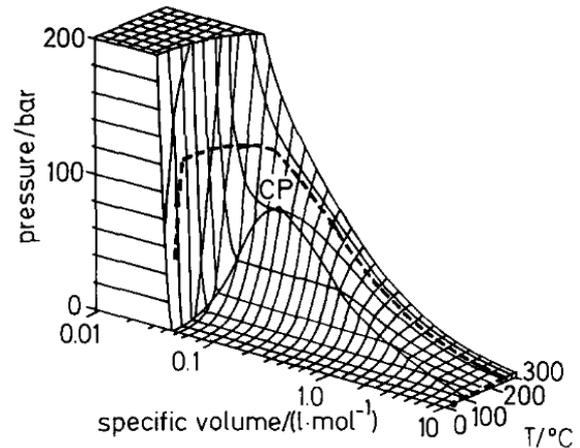


Figura 29: Representación tridimensional de la ruta (línea discontinua) de secado supercrítico para el caso del alcohol. Referencia: Fricke [64]

dependen del tamaño del capilar ( $\Delta p \sim 1/r$ , siendo  $r$  la dimensión característica del poro). Así, se pueden dar condiciones en las que, a una presión dada, un capilar contenga cierta cantidad de líquido mientras que otro contenga vapor, estando éstos sujetos a diferente estrés. El estrés es mayor en la interfaz líquido–vapor y variará conforme la cantidad de líquido varíe en el capilar. La existencia de poros de distinto tamaño, por tanto, dará lugar a un gradiente de presión que conlleva finalmente a la ruptura del gel. La relación entre la presión de vapor en el poro y la presión de vapor del líquido masivo viene dada como sigue:

$$\log\left(\frac{p_v}{p_{\text{sat}}}\right) = -\frac{2H\gamma V_l}{RT} \quad (4)$$

Donde  $p_v$  es la presión de vapor en equilibrio en el poro,  $p_{\text{sat}}$ , la presión de saturación,  $H$  la curvatura media del menisco,  $\gamma$  la tensión superficial,  $V_l$  el volumen molar del líquido,  $R$  la constante de gas ideal y  $T$  la temperatura. Como se ha mencionado anteriormente, el cambio de presión en la condensación/evaporación del líquido en un poro depende del tamaño de éste como  $1/r$  y se debe exclusivamente a la tensión superficial de la interfaz gas–líquido.

Estos tipos de estrés pueden estar presentes en el secado supercrítico si no se elige adecuadamente la ruta presión–temperatura–tiempo. El tiempo de secado juega un papel fundamental en la presencia de fracturas, siendo estas minimizadas cuanto más lento es el proceso<sup>75,76</sup>.

El secado supercrítico se lleva a cabo en un aparato denominado autoclave, representado esquemáticamente en la figura 30. La temperatura se incrementa en el autoclave hasta que ésta y la presión excedan las de punto crítico del líquido en que está inmerso el gel,

pasando éste al estado de fluido supercrítico. El fluido supercrítico puede ser evacuado del autoclave en forma de una especie de vapor controlada por una llave (vapour outlet en la imagen), hasta que la presión en el autoclave alcance la atmosférica. Tanto la temperatura como la presión pueden ser monitorizadas por el gauge y el termopar disponibles para controlar que se efectúa la ruta presión–temperatura adecuada. Finalmente se le insufla nitrógeno a la muestra ya seca para eliminar las partículas atrapadas en los poros del aerogel<sup>50</sup>.

### 4.3. Aerogelas con base de sílice

Los precursores sol-gel para este tipo de aerogelas son principalmente los alcóxidos de silicio, los cuales pueden ser obtenidos con un alto grado de pureza en contraposición con sales como el silicato de potasio o de sodio (waterglass). El tetrametoxisilano (TMOS,  $\text{Si}(\text{OMt})_4$ ) experimenta una reacción de hidrólisis más rápida que el tetraetoxisilano (TEOS,  $\text{Si}(\text{OEt})_4$ ), habiéndolo sido el primero reemplazado por este último por motivos de toxicidad<sup>77</sup>. Los aerogelas resultantes del TMOS poseen estructuras porosas más estrechas y uniformes, así como una superficie específica mayor que los obtenidos por TEOS. La adición de metiltrimetoxisilano (MTMS) al TMOS o dimetildietoxisilano al TEOS incrementa la hidrofobicidad —por la reducción del número de grupos hidroxilo en la superficie— del aerogel resultante y contribuye a un aumento del tamaño de poro<sup>78</sup>. Por otro lado, los aerogelas sintetizados a partir de sales inorgánicas o waterglass, resultan poseer un mayor grado de monoliticidad debido a que poseen una mayor rigidez y tamaño de poro en comparación con los obtenidos a través de los precursores anteriormente mencionados<sup>79</sup>.

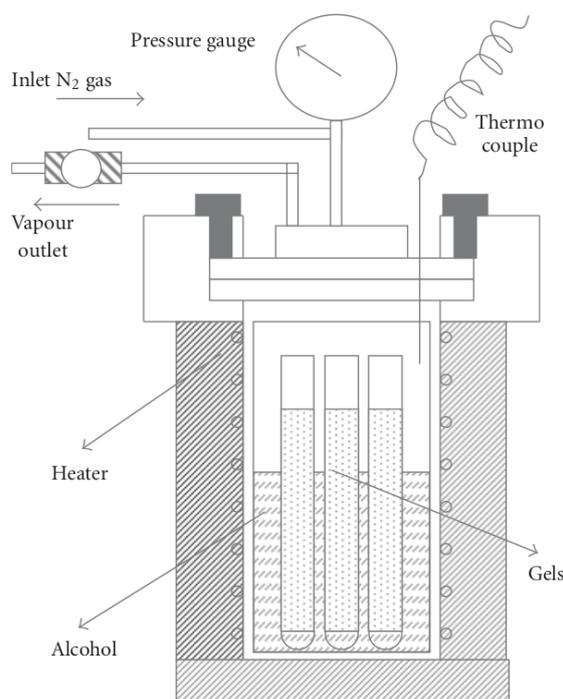


Figura 30: Representación esquemática del secado supercrítico en un autoclave. Referencia: Gurav y col. [50]

La preparación de aerogelas de sílice a partir de TMOS o TEOS necesita de un disolvente adicional, ya que éstos son parcialmente inmiscibles en agua. Algunos de estos solventes pueden ser el alcohol típico del precursor (etanol, metanol), acetona, dioxano, etc. En el caso de los alcoholes hay que tener en cuenta que éstos pueden participar en las reacciones de condensación y esterificación reduciendo la velocidad de hidrólisis<sup>77</sup>. También es posible usar la sonicación (sonocatálisis) de la mezcla de precursores, sometiendo ésta a ultrasonidos en los que las burbujas

producidas por éstos en fenómenos de cavitación logran mezclar de forma eficiente los precursores acelerando la reacción<sup>42</sup>. La hidrólisis de los alcóxidos de silicio es una técnica versátil que puede producir diferentes materiales de acuerdo con diferentes parámetros, como la catálisis (si es ácida o básica o via ultrasonidos), el factor crítico es la razón Si:H<sub>2</sub>O<sup>77</sup>, por ejemplo, en el caso de los aerogel, cuanto mayor sea la proporción de H<sub>2</sub>O + Etanol a TEOS menor será la densidad del aerogel, puesto que el gel ocupará el mismo volumen con una cantidad menor de sílice disponible para formar la red. Cuanto mayor es la ratio H<sub>2</sub>O:TMOS, el tamaño de las partículas de sílice disminuye<sup>80</sup>. Bajo condiciones ácidas, los soles de sílice forman cadenas entrelazadas o ramificadas aleatoriamente, mientras que bajo catálisis básica, es más fácil la formación de redes uniformes. Las catálisis ácidas emplean normalmente HCl, H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>, HNO<sub>3</sub>, HF y ácidos oxálico, fórmico y acético. Los tiempos de gelificación a pH bajos suelen ser largos. Una ratio en volumen típica en este procedimiento es TEOS:EtOH:H<sub>2</sub>O:ácido = 1:3:4:0.002. La catálisis básica utiliza amoníaco diluido ( $\sim 10^{-2}$  M), como mencionado anteriormente, la catálisis básica proporciona una red más uniforme y un volumen de poro relativamente grande<sup>77</sup>.

La adición de polietilenglicol (PEG) a la solución de precursores puede controlar el tamaño de poro y las propiedades mecánicas del aerogel de sílice. Concentraciones altas de PEG debilitan la matriz sólida mientras que pequeñas cantidades la refuerzan<sup>81</sup>. La adición de glicerol uniformiza y disminuye en tamaño la distribución de tamaño de poro, ya que actúa como aditivo secante previniendo la continuación de las reacciones con agua<sup>82</sup>. Los aditivos, como los ya mencionados, pueden provocar mecanismos de nucleación. Si los aditivos contienen los grupos amino o alquilo solo influyen el tiempo de gelificación. La adición de esferas de sílice (aerosil) en la solución antes de la gelificación afecta fuertemente al mecanismo de agregación, haciendo coexistir dos estructuras fractales<sup>77</sup>. El lavado del gel en H<sub>2</sub>O/EtOH aumenta la permeabilidad líquida de la parte sólida del gel a través de un proceso de disolución y reprecipitación de la sílice<sup>77</sup>. El envejecimiento en una solución con compuestos que contienen el enlace siloxano aumenta la rigidez y la resistencia del alcogel añadiendo nuevos monómeros de sílice a la red y mejorando el grado de crosslinking de enlaces siloxano, sin embargo este proceso reduce la permeabilidad<sup>83</sup>. El envejecimiento en geles catalizados básicamente resulta en una reorganización de la estructura que arroja una estructura de poro unimodal, el volumen del poro y el tamaño medio de poro aumenta, pero la superficie específica resulta virtualmente inalterada en comparación con los obtenidos por los métodos anteriormente mencionados<sup>84</sup>. En la siguiente tabla se recogen algunas de las diferentes proporciones de precursores usadas en la síntesis de aerogel de sílice así como el catalizador usado de acuerdo con la literatura publicada al respecto. La coetilla ‘mol’ o ‘vol’ hace referencia a la proporción molar o en volumen.

Deriv. Si	Disolvente	Agua	Catalizador	Referencia
TMOS, 1 (mol)	EtOH, 4	1	HCl 0.01 M	Rao y Haranat (1996)
TMOS, 1 (mol)	MeOH, 3	20	NH <sub>4</sub> OH 0.02 M	Nicolaon y Teichner (1968)
TEOS, 1 (mol)	EtOH, 3	4	HNO <sub>3</sub> 0.02 M	Kirkbir y col. (1996)
TEOS, 1 (vol)	EtOH, 20	—	NH <sub>4</sub> OH 27 %, 2.8 HCl, 1 M, 3.2	Wu y col. (2000)

Cuadro 1: Proporciones de precursores utilizadas para la síntesis de aerogeles de sílice.

#### 4.4. Aerogeles híbridos

El término *híbrido* hace referencia, en este contexto y de forma genérica, a materiales orgánico/inorgánicos. Otro de los términos asociados a este tipo de materiales —donde entrarían los aerogeles híbridos— es el de *ormosil* (organically modified silicates), o más generalmente *ormocers* (organically modified ceramics). Todos estos términos hacen referencia a materiales orgánico/inorgánicos cuyos constituyentes están unidos covalentemente. Por otro lado, el término *nanocomposite* hace referencia a materiales híbridos en los cuales los constituyentes orgánicos e inorgánicos no están unidos covalentemente. Las fuerzas que actúan entre éstos varían desde muy débiles hasta relativamente fuertes<sup>85</sup>.

Para la preparación de estos materiales, el método sol-gel experimenta modificaciones orgánicas con componentes reactivos o precursores como alcóxidos metálicos —como el TEOS— y oligómeros funcionalizados o polímeros —por ejemplo, el óxido de politetrametileno (PTMO)—. Otro enfoque a la hora de preparar híbridos orgánico/inorgánicos consiste en inflar o empapar una matriz polimérica en crosslinking con un alcóxido metálico y posteriormente llevar a cabo la polimerización vía sol-gel<sup>86</sup>.

Uno de los primeros híbridos orgánico/inorgánicos se sintetizó a partir de TMOS y polidimetilsiloxano (PDMS), un oligómero con terminaciones silanol similares a las formadas por policondensación del TMOS, bajo condiciones ácidas. Se esperaba que, a través del proceso sol gel, los oligómeros pudieran participar en las reacciones de condensación de los alcóxidos usados y pudieran mejorar las propiedades de la red de sílice clásica. Se observó que las muestras obtenidas son trans-

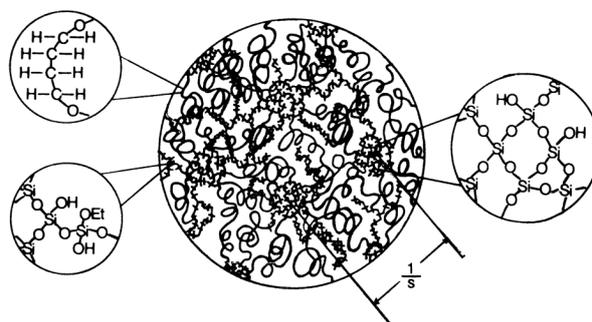


Figura 31: Representación esquemática de la estructura de un híbrido TEOS/PTMO. Referencia: Brennan y Wilkes [87]

parentes y están libres de grietas. Más tarde se utiliza TEOS y PTMO resultando en geles ópticamente transparentes pero con propiedades mecánicas mejoradas significativamente con

respecto a los resultantes del TMOS/PDMS. La fragilidad característica de los geles de sílice todavía seguía presente pero la flexibilidad de éstos había mejorado. Se observa que el peso molecular del oligómero y las diferencias de solubilidad entre éste y el componente que lleva el silicio, así como el disolvente utilizado juegan un papel importante en la estructura final de las muestras<sup>87,88</sup>. En la figura 31 se exhibe una representación esquemática de la estructura de un híbrido TEOS/PTMO. Los geles híbridos se pueden dividir en tres grandes grupos: geles orgánico/inorgánicos unidos covalentemente, geles orgánico/inorgánicos de redes entrelazadas y geles impregnados de polímeros.

**Geles orgánico/inorgánicos unidos covalentemente** En ausencia de componente orgánico, el método convencional sol-gel proporciona una red tridimensional formada por enlaces siloxano Si-O-Si. En ausencia de componente inorgánico, los enlaces covalente presentes son los C-C (como en geles sintetizados a partir de resorcinol/formaldehído) y las interacciones Van der Waals entre las cadenas poliméricas. Sin embargo, en presencia de ambos precursores, es posible la formación de enlaces covalentes tipo C-Si, C-C y Si-O que dan lugar a materiales homogéneos<sup>85</sup>. El uso de polímeros terminados en silanol como PDMS y TMOS, constituyen un ejemplo temprano de este tipo de geles. Otro tipo de gel perteneciente a este grupo son los derivados de polimerizaciones de radicales libres (free-radical polymerization) donde un radical orgánico R', en un silico-éster de la forma R'Si(OR)<sub>3</sub>, polimeriza en enlaces C=C. Un organoalcoxisilano típico usado en este proceso es el MEMO (3-metacril-oxipropil trimetoxisilano), los grupos alcoxisilil (Si(OR)<sub>3</sub>) de estos monómeros orgánico/inorgánicos forman enlaces Si-O-Si con TEOS, mientras que los R' forman entre sí C=C, resultando en un híbrido con enlaces orgánico/inorgánicos.

**Geles orgánico/inorgánicos de redes entrelazadas** Los precursores de sílice como el TEOS o el TMOS son capaces de solvatar algunos polímeros orgánicos, esto les abre la posibilidad de polimerizar en el entorno de una solución de polímeros orgánicos<sup>85</sup>. Para polímeros solubles, la polimerización de la sílice ocurre alrededor de cadenas o dominios poliméricos, si el polímero orgánico se forma antes que el inorgánico, se dice que la red entrelazada es secuencial. Se encuentra de forma general que la polimerización de TEOS en presencia de polímeros preformados bajo condiciones ácidas genera pequeñas partículas de sílice bien dispersas en el híbrido resultante. Por otro, lado se pueden disolver monómeros directamente en TEOS siendo éstos introducidos de forma inmediata en las formulaciones sol-gel, lo que permite que a la vez que se dan las reacciones de hidrólisis y condensación ya comentadas, se den también procesos de polimerización de apertura de anillo y radical libre de los monómeros disueltos. Los híbridos resultantes en este tipo de procesos en los que las polimerizaciones se dan a la vez y en los que no existen enlaces covalentes entre ellos, sino que se entrelazan las redes, se conocen como redes entrelazadas orgánico/inorgánicas simultáneas.

**Geles impregnados de polímeros** En este tipo de geles se infiltra o impregna una red de sílice previamente formada con un monómero. El monómero puede polimerizar *in situ* a través de la estructura abierta y porosa de la red de sílice. Típicamente una fracción de la porosidad original permanece tras la polimerización. El híbrido más conocido de este tipo es la sílice impregnada con polimetilmetacrilato (PMMA)<sup>85</sup>.

Kanamori [89] ha logrado sintetizar aerogeles híbridos de sílice/MTMS (metiltrimetoxisilano,  $\text{Me-Si(OMe)}_3$ ) a través de un proceso sol-gel de dos pasos que se muestran compresibles, mecánicamente fuertes, transparentes, con alta porosidad y de baja densidad. Esto mejora de forma significativa las propiedades más ‘débiles’ de los aerogeles de sílice clásicos mientras se mantienen otras importantes como la baja densidad y la transparencia. Con el mismo tipo de mejoras y una flexibilidad y elasticidad superiores, se suman los estudios de Shimizu, Kanamori y Nakanishi [90] en híbridos orgánico/inorgánicos basados en silicona a través de precursores como los organotrialkoxisilanos y alcoxisilanos unidos orgánicamente que conducen a la formación de estructuras homogéneas de polisiloxano. Kadib y Bousmina [91] usan el quitosano y su mecanismo de gelificación por inversión del pH para generar redes fibrilares altamente dispersadas con forma de microesferas para producir aerogeles híbridos orgánico/inorgánicos con base de sílice y titania que son un excelente candidato para el diseño de materiales que requieran transformaciones multipaso (multistep) en nanoreactores. Ulker y Erkey [92] han desarrollado un novedoso material híbrido de sílice inorgánica en capas con ácido algínico con alta porosidad y superficie específica típica de los aerogeles. Al combinar dos estructuras porosas diferentes, se amplía la posibilidad del uso de este material híbrido en aplicaciones biomédicas para la aplicación de medicamentos controlada. El ácido algínico modifica la cinética de la liberación de medicamentos protegiendo la matriz de aerogel. Los híbridos basados en grafeno se han desarrollado en los últimos años con aplicaciones varias de adsorción. Wang y col. [93] han sintetizado aerogeles híbridos de grafeno a partir del tratamiento hidrotérmico de óxido de grafeno. Utilizando el aerogel híbrido resultante como patrón, han hecho crecer nanotubos de carbono *in situ* confiriéndole al material, por la distribución de los nanotubos entre las láminas de grafeno, excelentes propiedades como una alta hidrofobicidad y oleofobicidad. Este híbrido ha demostrado una gran capacidad de adsorción en una variedad amplia de líquidos orgánicos y una excelente estabilidad térmica y capacidad de reutilización, lo que lo hace uno material extraordinariamente adecuado para tareas de filtrado y separación de aceites y agua.

## 5. Aerogeles bioactivos. Ingeniería Tisular Ósea

### 5.1. Ingeniería Tisular

La ingeniería tisular es un campo de investigación multidisciplinar que se centra en la fabricación de órganos y tejidos biológicamente artificiales. Las células y los biomateriales —los cuales simulan la matriz extracelular— son los principales componentes de esta disciplina<sup>94</sup>. La investigación en este campo se ha expandido de manera significativa en las últimas décadas. Ha habido un especial interés en la ingeniería tisular cardiovascular, con investigaciones dedicadas a la fabricación de músculo cardíaco artificial, arterias, venas, válvulas, ventrículos y corazones bioartificiales completos<sup>95</sup>. Otra de las áreas activas de investigación ha sido el sistema musculoesquelético, con la fabricación de hueso, cartílago, músculo esquelético y tendones<sup>96</sup>. Otro área sobresaliente en éste campo es el sistema urinario, formado por riñones, vejiga, uréteres y uretra<sup>97</sup>. La ingeniería tisular del sistema aéreo se ha centrado, por su parte, en la fabricación de tráqueas artificiales y tejido pulmonar<sup>98</sup>. En la parte del sistema digestivo, un área especialmente activa, se ha centrado en el desarrollo de tejido hepático<sup>99</sup>, pancreático<sup>100</sup>, intestinal<sup>101</sup> y esofágico<sup>102</sup> artificial. Además existe un gran interés en el desarrollo de piel artificial<sup>103,104</sup> y estructuras del sistema nervioso central<sup>105</sup>.

En la ingeniería de tejidos se pueden identificar una serie de pasos comunes para la fabricación de tejidos<sup>94</sup>:

1. Fuente Celular—Las células proporcionan el componente funcional del tejido artificial. La identificación, el aislamiento, la purificación, la multiplicación y la caracterización de una fuente de células son pasos esenciales. Las células pueden ser obtenidas de animales, el propio paciente o de embriones. El tipo de células más importante son las células madre, pues éstas son células pluripotentes y, a través de la biología, pueden ser sometidas a procesos de diferenciación para obtener una gran variedad de tejidos distintos, desde células cardíacas hasta células de la piel.
2. Síntesis del biomaterial—Los biomateriales proporcionan el soporte estructural durante la fabricación del tejido tridimensional y desarrollan el rol de la matriz extracelular en los mamíferos. Durante este paso, la síntesis del biomaterial y su caracterización son variables de suma importancia que requieren una optimización rigurosa. El tipo de biomaterial dependerá de su aplicación.
3. Manipulación genética—Antes la celularización del andamio<sup>VII</sup> del tejido, el perfil genético de las células puede ser modificado para incrementar la probabilidad de supervivencia de

---

<sup>VII</sup>El término andamio hace referencia a la estructura material donde las células van a ser sostenidas en el proceso de generación de tejido. El andamio forma parte del biomaterial. Las células aisladas tienen una capacidad limitada de organización y por ello precisan de un modelo que les haga de guía en tal proceso. El andamio es el que proporciona esta estructura tridimensional, también conocida como *matriz artificial*.

las células o su integración con el huésped. Ciertos genes pueden ser modificados para reducir la apoptosis (muerte celular programada) o para aumentar la interacción con la matriz (biomaterial).

4. Celularización del andamio—La celularización del andamio hace referencia al proceso mediante el cual las células aisladas se ponen en contacto con el andamio para su reproducción y crecimiento. El proceso de acoplamiento entre las células y el andamio es crucial. Se debe promover la integración funcional célula–célula y la adaptación celular a la interfaz célula–biomaterial. Este proceso debe ser optimizado para garantizar una distribución uniforme de tejido a través del andamiaje.
5. Tecnología de sensores—Los sensores son necesarios para monitorizar la salud general del tejido artificial durante los estadios de formación, desarrollo y maduración del proceso de fabricación. Los sensores pueden ser utilizados en un circuito de feedback para regular las variables del proceso. Monitorizar el comportamiento celular, las interacciones célula–célula, célula–matriz y la formación y función del tejido es crítico durante este proceso.
6. Bioreactores como guía—Durante la función fisiológica normal, el tejido de los mamíferos está expuesto a una gran cantidad de estímulos. Éstos incluyen pulsos electromecánicos, estrés de fluidos, cambios en el ambiente químico basados en las concentraciones cambiantes de factores de crecimiento, hormonas y citocinas. En la fabricación de tejidos es crítico el desarrollo de estrategias que puedan proporcionar este tipo de señales. Sistemas especializados, denominados bioreactores, son diseñados para proporcionar este tipo de señales y servir de guía en el proceso de desarrollo y maduración del tejido.
7. Vascularización—La incorporación de vasos sanguíneos como componente integrado del tejido artificial es un requisito ineludible para el soporte de la actividad metabólica del mismo.
8. Evaluación *in vivo*—Una vez el tejido haya sido fabricado, el paso final en el proceso es el testado *in vivo*. En este caso, la efectividad del tejido injertado para reparar, reemplazar y/o mejorar la función del tejido dañado es evaluada.

## 5.2. El hueso humano

La regeneración y/o reparación del hueso humano, por medio de la ciencia de materiales, es el tema principal del presente trabajo, por lo tanto se considera oportuno dar unas nociones básicas acerca de la naturaleza y estructura del tejido óseo.

El tejido óseo, componente principal del hueso, es un tejido conjuntivo especializado, compuesto por células, tejido cartilaginoso y sustancia intracelular mineralizada. Sirve de soporte a las partes blandas, proporciona apoyo a los músculos en el movimiento y protege a los órganos. Presenta como propiedades físicas una alta resistencia a la tracción y la compresión, cierta

elasticidad y flexibilidad además de bajo peso. Aunque está en gran parte compuesto por una matriz acelular, el tejido óseo es uno de los sistemas más dinámicos del organismo. Por un lado se encarga del crecimiento y mantenimiento de la integridad del hueso durante las etapas del desarrollo humano salvaguardando su consistencia y forma y posibilitando su regeneración en caso de fractura. Además contribuye al almacenamiento de sus elementos constituyentes, el fósforo y el calcio, contiene a la medula ósea roja y amarilla, en las que se producen células sanguíneas y se almacenan triglicéridos respectivamente<sup>106,8</sup>.

La matriz ósea de la que está compuesta el hueso, y responsable de sus propiedades biomecánicas, está constituida fundamentalmente por un componente inorgánico (70 % en peso), un componente orgánico (25 % en peso) y agua<sup>8</sup>. La componente inorgánica está constituida en su mayoría de fosfato cálcico de baja cristalinidad en forma de pequeños cristales similares a la hidroxiapatita mineral ( $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$ ). Estos cristales, orientados paralelamente a las fibras de colágeno, actúan reforzando la matriz ósea. La hidroxiapatita de los huesos no es estequiométrica, ésta contiene una serie de impurezas, como iones carbonato ( $\text{CO}_3^{2-}$ ) y silicato ( $\text{SiO}_4^{2-}$ ) sustituyendo a los grupos fosfato ( $\text{PO}_4^{2-}$ ) e iones fluoruro ( $\text{F}^-$ ). El ion cloruro ( $\text{Cl}^-$ ), también presente, sustituyendo a los grupos hidroxilo ( $\text{OH}^-$ ). A nivel de traza presenta sustituciones del ion calcio ( $\text{Ca}^{2+}$ ) por iones,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Sr}^{2+}$ ,  $\text{Pb}^{2+}$  y  $\text{Ba}^{2+}$ , alterando, de cierta forma, las propiedades físico-químicas de los cristales, en particular su solubilidad que depende de la relación Ca/P. El componente orgánico está conformado en su mayor parte por colágeno tipo I. Estas moléculas forman fibras de  $\sim 20\text{--}40$  nm de diámetro y  $300\ \mu\text{m}$  de longitud. Este componente aporta flexibilidad y tenacidad al hueso.

La estructura ósea posee una jerarquía muy marcada. En la figura 32 se pueden apreciar los distintos niveles. Macroscópicamente se pueden diferenciar dos fases óseas: el hueso compacto o cortical y el hueso esponjoso o trabecular.

El hueso esponjoso se asemeja a la estructura de una esponja —de ahí su nombre—, con una porosidad que se mueve entre el 50–90 %. Este hueso se halla principalmente en la epífisis (extremo de los huesos largos), pero también lo hace en los huesos cuboides como las vértebras y en el interior del hueso en general. La organización de las trabéculas es tal que se orientan de forma que el estrés sobre el hueso se soporte de la manera más eficiente. El hueso trabecular posee una estructura porosa jerárquica, a simple vista se pueden observar los huecos de mayor tamaño en donde se alberga la médula ósea. El hueso cortical se encuentra en la parte superficial del hueso y macroscópicamente es homogéneo. Esta parte del hueso es la que soporta las diferentes cargas y fuerzas de torsión y compresión que sobre el mismo recaen<sup>106,107</sup>.

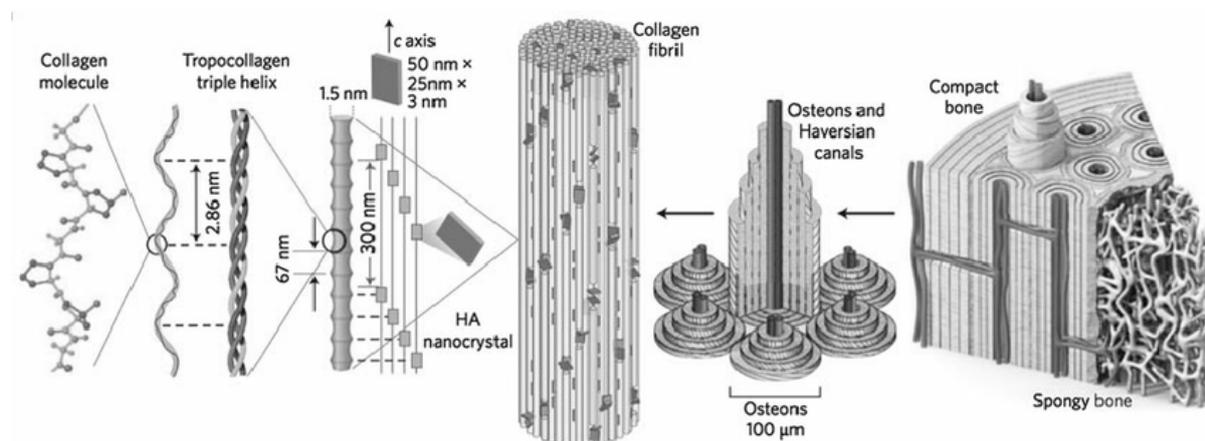


Figura 32: Estructura jerárquica del hueso. Se puede apreciar la estructura híbrida formada por las cadenas de colágeno y los nanocristales de hidroxiapatita. Referencia <https://www.researchgate.net/>

### 5.3. Aerogeles bioactivos en ingeniería tisular ósea

Debido a sus características físicas, como la porosidad, su baja densidad y alto área específica, además de la capacidad que se tiene en el ajuste de dichas propiedades en la síntesis de estos materiales, los aerogeles en ingeniería tisular juegan el papel de andamios o *scaffolds*<sup>108</sup>. Las características ideales que un andamio debería poseer para dar una respuesta biológica adecuada para la ingeniería tisular deberían ser: la posesión de poros interconectados del tamaño apropiado que permitan la integración del tejido y su vascularización, además, deben estar hechos de un material que posea una biodegradabilidad controlable, poseer una química superficial apropiada para el anclaje celular, su diferenciación y proliferación y además tener las propiedades mecánicas del tejido a reparar. A todo esto se suma la facilidad de fabricación en cuanto a la forma y tamaño además de su biocompatibilidad<sup>109</sup>. Por tanto, los aerogeles se convierten en un material con un alto potencial en la ingeniería de tejidos. Por otra parte, hay que recalcar que la macroporosidad (poros entre 50 nm y 2 μm) de los aerogeles es un aspecto a mejorar en estos materiales, ya que esto promovería la migración celular en la matriz así como la transferencia de masa entre el andamio y la fase masiva<sup>109</sup>.

Los geles basados en polisacáridos como la celulosa, la quitina, el almidón o el quitosán pueden formar estructuras incluso a bajas concentraciones (~ 1%) y poseen una excelente biocompatibilidad y biodegradabilidad, estas características los hacen ser adecuados para un gran número de aplicaciones biomédicas y farmacéuticas<sup>108</sup>. Los modelos tridimensionales de andamios de aerogel basados en celulosa pueden reproducir varias de las características de la matriz extracelular in vivo, tales como la comunicación célula-célula, expresión genética y sensibilidad biológica. Además, la arquitectura tridimensional y la microestructura porosa de estos aerogeles son altamente controlables junto con sus propiedades mecánicas<sup>110</sup>. Composites de aerogeles basados en grafeno y PDMS (polidimetilsiloxano) han resultado poseer características apropiadas para la reconstrucción de cartílago gracias a la interacción existente entre la red 3D

de grafeno del aerogel y el componente viscoelástico del PDMS<sup>111</sup>.

A continuación se comentan algunos de los avances en la síntesis de aerogel para la ingeniería tisular ósea ordenados cronológicamente:

Reverchon, Cardea y Rapuano [112] sintetizan, vía un secado supercrítico con CO<sub>2</sub>, aerogel basados en ácido L-poliláctico con forma de hueso. Hasta el momento, había sido sumamente complicado sintetizar aerogel con formas tridimensionales más allá de sencillos paralelepípedos o cilindros. La estructura porosa posee un tamaño de poro medio menor a 250 nm con una porosidad alrededor del 95 %. En una segunda serie de experimentos, superpusieron al proceso de secado supercrítico por CO<sub>2</sub> un proceso de espumado (*foaming*) supercrítico para obtener celdas de tamaño micrométrico en la muestra, aunque esto resultó en una disminución de la porosidad. Por ello, descartan este método y usan un *porogen* de fructosa, un compuesto insoluble que puede ser incorporado antes de la gelificación y que genera, como su nombre indica, las celdas del tamaño deseadas. Posteriormente, al lavar el gel, el porogen puede ser eliminado ya que es soluble en agua. A través del uso del porogen, la estructura se mostraba estable y presentaba porosidades mayores al 95 %. La fisiorción de nitrógeno evalúa la interconexión de la estructura y el área superficial de las muestras arrojando resultados de aproximadamente el 100 % y 45 m<sup>2</sup>/g respectivamente. En la figura 33 se muestran las imágenes por SEM del efecto del porogen en la estructura.

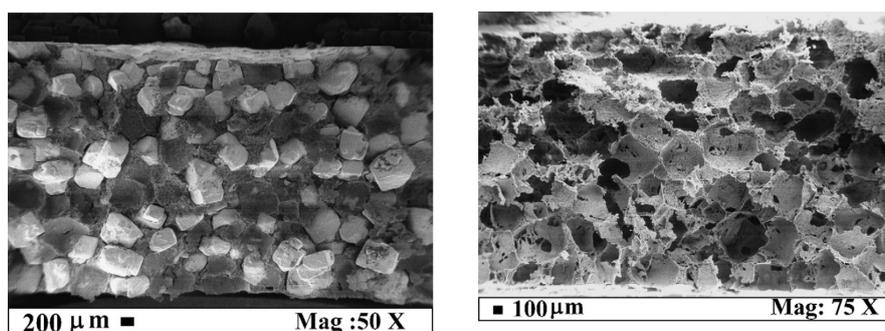


Figura 33: Imagen por SEM mostrando el efecto del porogen de fructosa. A la izquierda la fructosa engarzada en la estructura, a la derecha los poros formados tras la eliminación de ésta. Referencia: Reverchon, Cardea y Rapuano [112]

La medida de las propiedades mecánicas de estas muestras dan como resultado módulos de compresibilidad medios en el rango de 50-81 kPa dependiendo del tamaño de el porogen. Para aplicaciones de andamiaje se necesita al menos un módulo de compresibilidad de 100 kPa, por lo que este aspecto necesitaba ser mejorado. La inclusión de HA (hidroxiapatita) al andamio de PLLA posteriormente por Reverchon, Pisanti y Cardea [113] produce una mejor osteoconductividad para la regeneración y presenta módulos de compresibilidad adecuados para el andamiaje óseo (121 kPa a 30 % w/w de HA), Cardea y col. [114] más tarde, logran sintetizar

de nuevo andamiajes basados en ácido poliláctico pero a través de un método de secado en dos pasos: separación de fase por congelación y secado supercrítico de  $\text{CO}_2$ , consiguiendo módulos de compresibilidad desde 103 a 147 kPa dependiendo de la concentración de polímero, lo que amplía el abanico disponible de propiedades mecánicas de estos materiales.

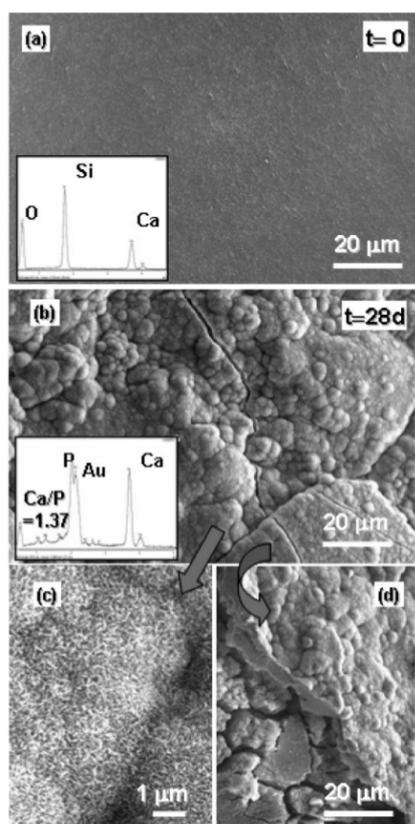


Figura 34: Aparición de aglomerados de Ca/P que confirma un comportamiento bioactivo de la muestra en SBF. Referencia: Salinas y col. [24]

Salinas y col. [24] estudian el uso de sono-aerogel — aerogel a los que se les aplica ultrasonidos como catalizador — híbridos de baja densidad y alta porosidad con base de  $\text{CaO-SiO}_2\text{-PDMS}$  como posibles candidatos a andamios para regeneración ósea. Sólo los aerogel cuya composición constaba de 20 % wt de PDMS y 20 %  $\text{CaO}$  exhibían una respuesta bioactiva tras ser sumergidos en SBF (Simulated Body Fluid, fluido corporal simulado). El uso de los ultrasonidos como catalizador en el sol de precursores proporciona al material un tamaño de poro y partícula más uniforme. Además, la densidad de la muestra final es más alta en comparación con los aerogel de sílice clásicos, lo que promueve la mejora de las propiedades mecánicas requeridas como biomaterial. La inmersión en SBF (con una composición iónica muy parecida al plasma humano) dura 28 días y es mantenida a  $37^\circ$ . Tras este periodo se encuentra que solo la muestra comentada anteriormente presenta cambios en su composición apareciendo líneas en el espectro de FTIR posiblemente pertenecientes a enlaces  $\text{O-P-O}$ . Posteriormente se confirma la presencia de aglomeraciones de Ca/P en la superficie del híbrido vía SEM (figura 34), aunque la relación estequiométrica de este precipitado está lejos de la HA. El área específica de las muestras es de  $599 \text{ m}^2/\text{g}$  y el módulo elástico de 72.4 Mpa,

haciendo al híbrido un buen candidato a aplicaciones específicas como biomaterial.

Rubenstein y col. [115] han llevado a cabo experimentos sobre la biocompatibilidad y el posible uso de aerogel basados en polibenzoxacina carbonizados como andamios para tejido duro. La supervivencia celular en este tipo de aerogel alcanza el 95 % en 5 días para los osteoblastos y la producción de fosfatasa alcalina y osteocalcina por éstos es mayor en la matriz de aerogel que los que estaban en cultivo fuera de dicha matriz, las porosidades (38-50 %) y el módulo elástico (1.36-25 GPa) hacen que este tipo de aerogel posea características aceptables como biomaterial en aplicaciones específicas.

El desarrollo por Liebner y col. [116] de aerogel hemocompatibles a partir de fosfato de celulosa ha demostrado ser un material muy prometedor en el andamiaje e injerto óseo. Estos

aerogel poseen una estructura con alta interconexión y porosidad así como una microestructura de superficie que los hace adecuados para la unión de la HA al entorno gracias a la adsorción de los iones  $\text{Ca}^{2+}$  a los grupos fosfato. Además, poseen una buena hemocompatibilidad requerida en el proceso de hemostasis (formación de coágulos) que permite la reparación de tejido a partir de la concentración de la sangre en coágulos. La osteointegración en estos andamios se ve favorecida por una activación de las plaquetas sin la inducción de una respuesta inflamatoria, típica de un material bioactivo.

Ge y col. [117] han utilizado el poly- $\epsilon$ -coprolactano (PCL) como fase añadida al aerogel clásico de sílice como base para un composite destinado al andamiaje óseo. El PCL es un poliéster biodegradable de amplio uso en aplicaciones biomédicas tales como suturas, herramientas de *drug delivery* y material de andamios implantables. La evaluación de la biocompatibilidad de este composite indica que la presencia de la sílice previene, de manera efectiva, la aparición de efectos citotóxicos del PCL durante periodos de cultivo prolongados y mejora la supervivencia, la adhesión y el crecimiento de osteoblastos. Este beneficio de la sílice puede provenir de su efecto neutralizador en los ambientes ácidos que se desarrollan en la degradación del PCL.

Quraishi y col. [118] han desarrollado un híbrido no citotóxico de ácido algínico (alginato) y lignina para andamiaje. El ácido algínico es ampliamente usado en la industria farmacológica para el drug delivery y en la ingeniería de tejidos por su baja toxicidad, bajo coste y biocompatibilidad. La adición de lignina reduce la hidrofiliidad del alginato, lo que promueve un ambiente más estable para la adhesión de células. Los estudios sobre citotoxicidad de este andamio arrojan resultados prometedores, no habiendo sido encontrada ninguna evidencia de lixiviados tóxicos del híbrido alginato-lignina. La adhesión celular en este material se observa a partir del tercer día de inmersión en SBF, la adhesión celular y la no citotoxicidad hacen posible el testeo *in vivo* e *in vitro* de los tejidos sobre el andamio. Martins y col. [119] han tratado con híbridos alginato-almidón que muestran estructuras meso y macroporosas con alta interconectividad y tamaño de poro medio de  $100\ \mu\text{m}$ , éstos híbridos han demostrado ser bioactivos con adhesión celular y ausencia de citotoxicidad confirmándose la formación de HA tras en su superficie tras la inmersión en SBF vía SEM (figura 35).

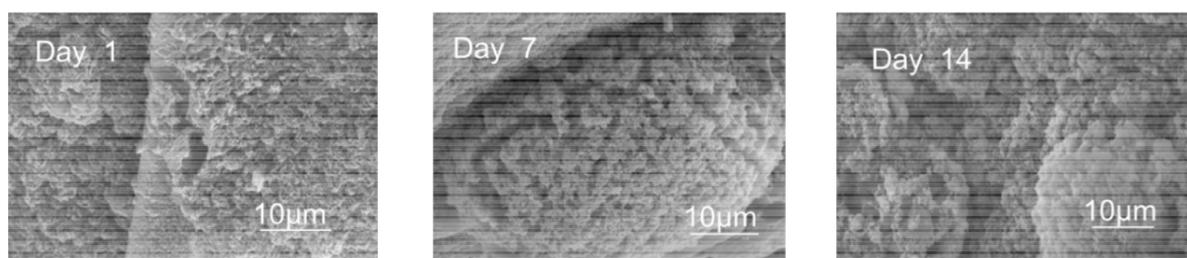


Figura 35: Formación de HA sobre un híbrido de alginato-almidón tras inmersión en SBF. Referencia: Martins y col. [119]

Baldino, Cardea y Reverchon [120] estudian el uso de la fibroína (SF) en aerogel, la fibroína

es una proteína con buena biocompatibilidad, biodegradabilidad y propiedades mecánicas procedente del gusano de seda. Su estudio utiliza la fibroína y el ácido ascórbico —al 5 % wt con respecto a la cantidad de fibroína— en aplicaciones de ingeniería tisular. La porosidad en este caso varía entre el 88–93 %. La fibroína controla la cinética de liberación de ácido ascórbico que favorece el crecimiento celular. Estos aerogeles poseen una excelente biocompatibilidad y además, por su estructura nanofibrosa, promueve de manera eficiente la adhesión de osteoblastos.

Goimil y col. [121] han diseñado andamios híbridos tipo aerogel de PCL y almidón cargados de ketoprofeno, un compuesto bioactivo de la familia de los antiinflamatorios no esteroideos. La presencia de almidón mejora de forma significativa la porosidad y la interconexión de la red del andamio, lo que favorece acusadamente la capacidad de crecimiento óseo en la estructura a expensas de una pequeña disminución en las propiedades mecánicas. Además, el uso del híbrido PCL/almidón es una opción muy prometedora en el diseño de andamios cargados con medicamentos por el control que ofrecen en la liberación de compuestos bioactivos como el ketoprofeno, esenciales para la reducción de la respuesta inmediata post implante.

Horvat y col. [122] desarrollan un recubrimiento tipo aerogel basado en pectina-xantán para prótesis basadas en acero inoxidable. Es posible, como ya se ha comentado anteriormente, cargar a estos aerogeles de medicamentos antiinflamatorios, en este caso diclofenaco sódico. Las muestras preparadas han demostrado ser resistentes a la corrosión, tener éxito en la velocidad de evacuación del medicamento y ser biocompatibles. La pectina y el xantán son polisacáridos biodegradables, por lo que el recubrimiento primero actúa como emisor de medicamentos para reducir la inflamación post implante y luego adquiere el papel de interfaz bioactiva entre la muestra y el tejido, ayudando a la adhesión de las células y a la formación de un recubrimiento continuo entre el implante y el entorno para ulteriormente biodegradarse.

## 6. Conclusiones

Por la versatilidad que ofrecen en su proceso de síntesis, los aerogeles son materiales sumamente polivalentes. El amplio abanico de características que poseen los hacen candidatos para desempeñar muy diversos papeles aunando en un mismo material varios tipos de propiedades que los hacen únicos, como por ejemplo su baja conductividad térmica y eléctrica, facilidad de funcionalización química o modulación de sus propiedades mecánicas. La modificación de estas propiedades y la vasta cantidad de materiales disponibles para formar híbridos que le brinden características compatibles con los tejidos vivos, los lleva a encontrar cabida en el ámbito de la ingeniería de tejidos tanto como andamiaje per sé, así como combinación de andamiaje, recubrimiento de prótesis y administrador de medicamentos. Con la síntesis de nuevas sustancias y materiales y los avances en la ingeniería de tejidos, las perspectivas de los aerogeles como materiales híbridos son brillantes y encuentran aplicaciones punteras en la tecnología de hoy día.

## Referencias

- [1] Buddy D. Ratner y col., eds. *Biomaterials Science. An Introduction To Materials In Medicine*. Elsevier, 2013.
- [2] AMADEO Bobbio. "The first endosseous alloplastic implant in the history of man." En: *Bulletin of the History of Dentistry* 20.1 (1972), págs. 1-6.
- [3] Eric Crubézy y col. "Identification of Mycobacterium DNA in an Egyptian Pott's disease of 5400 years old". En: *Comptes Rendus de l'Académie des Sciences-Series III-Sciences de la Vie* 321.11 (1998), págs. 941-951.
- [4] J. L. Tipper y col. En: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 11.2 (2000), págs. 117-124. DOI: 10.1023/a:1008901302646.
- [5] William C. DeVries y col. "Clinical Use of the Total Artificial Heart". En: *New England Journal of Medicine* 310.5 (1984), págs. 273-278. DOI: 10.1056/nejm198402023100501.
- [6] David F. Williams. "On the nature of biomaterials". En: *Biomaterials* 30.30 (2009), págs. 5897-5909. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2009.07.027.
- [7] R. Sastre, S. de Aza y J. San Román, eds. *Biomateriales*. CYTED, 2004.
- [8] Leticia Mercedes Carbajal Galán. "Los diagramas de equilibrio de fases ZnO-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y MgO-ZnO-CaO-P<sub>2</sub>O<sub>5</sub> y su aplicación al diseño y obtención de biomateriales basados en fosfato tricálcico". Tesis doct. Universidad Autónoma de Madrid. Facultad de Ciencias. Departamento de Química Inorgánica, 2013.
- [9] C. Mauli Agrawal y col. *Introduction to Biomaterials. Basic Theory with Engineering Applications*. Cambridge University Press, 2014.
- [10] Jue Hu y col. "Electrospinning of poly(glycerol sebacate)-based nanofibers for nerve tissue engineering". En: *Materials Science and Engineering: C* 70 (2017), págs. 1080-1094. DOI: 10.1016/j.msec.2016.03.035.
- [11] Donglu Shi. *Introduction to Biomaterials*. Tsinghua University Press, 2006.
- [12] R.I.M. Asri y col. "Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review". En: *Materials Science and Engineering: C* 77 (2017), págs. 1261-1274. DOI: 10.1016/j.msec.2017.04.102.
- [13] Roman Pampuch. *An Introduction To Ceramics*. Springer, 2013.
- [14] Sai Zhang y col. "Evaluation of electrospun biomimetic substrate surface-decorated with nanohydroxyapatite precipitation for osteoblasts behavior". En: *Materials Science and Engineering: C* 79 (2017), págs. 687-696. DOI: 10.1016/j.msec.2017.05.113.
- [15] Won Jin Kim, Hui-Suk Yun y Geun Hyung Kim. "An innovative cell-laden alpha-TCP/collagen scaffold fabricated using a two-step printing process for potential application in regenerating hard tissues". En: *Scientific Reports* 7.1 (2017). DOI: 10.1038/s41598-017-03455-9.
- [16] Seeram Ramakrishna y col. *An Introduction To Biocomposites*. Imperial College Press, 2004.
- [17] Laura Milena Pinzón y col. "Formulation and characterization of chitosan-based biocomposites with potential use for bone adhesion". En: *International Journal of Polymeric Materials and Polymeric Biomaterials* 66.14 (2017), págs. 697-707. DOI: 10.1080/00914037.2016.1263948.
- [18] Han Xie y col. "Graphene for the development of the next-generation of biocomposites for dental and medical applications". En: *Dental Materials* 33.7 (2017), págs. 765-774. DOI: 10.1016/j.dental.2017.04.008.
- [19] Jean-Pierre Boutrand, ed. *Biocompatibility and Performance of Medical Devices (Woodhead Publishing Series in Biomaterials)*. Woodhead Publishing, 2012. ISBN: 0857090704.
- [20] Buddy D. Ratner. "The Biocompatibility Manifesto: Biocompatibility for the Twenty-first Century". En: *Journal of Cardiovascular Translational Research* 4.5 (2011), págs. 523-527. DOI: 10.1007/s12265-011-9287-x.
- [21] Shayne Cox Gad y Samantha Gad-McDonald. *Biomaterials, Medical Devices, and Combination Products: Biocompatibility Testing and Safety Assessment*. CRC Press, 2015.
- [22] David F. Williams. "On the mechanisms of biocompatibility". En: *Biomaterials* 29.20 (2008), págs. 2941-2953. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2008.04.023.
- [23] David F. Williams. "Definitions in biomaterials. Progress in biomedical engineering". En: (1987).
- [24] Antonio J. Salinas y col. "Nanostructure and Bioactivity of Hybrid Aerogels". En: *Chemistry of Materials* 21.1 (2009), págs. 41-47. DOI: 10.1021/cm800511r.
- [25] Pilar Sepulveda, Julian R Jones y Larry L Hench. "Bioactive sol-gel foams for tissue repair". En: *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 59.2 (2002), págs. 340-348.
- [26] Jose Antonio Toledo-Fernández y col. "Bioactivity of wollastonite/aerogels composites obtained from a TEOS-MTES matrix". En: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 19.5 (2007), págs. 2207-2213. DOI: 10.1007/s10856-007-3312-2.
- [27] Mahesh Sachithanadam y Sunil Chandrakant Joshi. *Silica Aerogel Composites. Novel Fabrication Methods*. Springer, 2016.
- [28] Víctor Morales Flórez. "Modelos estructurales y propiedades mecánicas de aerogeles híbridos". Tesis doct. Universidad de Sevilla, 2007.
- [29] Hajar Maleki, Luisa Durães y António Portugal. "An overview on silica aerogels synthesis and different mechanical reinforcing strategies". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 385 (2014), págs. 55-74.
- [30] J. Fricke, ed. *Aerogels. Proceedings of the first international symposium*. 1985.
- [31] C. Jeffrey Brinker y George W. Scherer. *Sol-Gel Science: The Physics and Chemistry of Sol-Gel Processing*. Academic Press, 1990.
- [32] Peter Atkins y Julio de Paula. *Physical Chemistry*. W. H. Freeman, 2014.
- [33] S. S. Kistler. "Coherent Expanded-Aerogels". En: *The Journal of Physical Chemistry* 36.1 (1931), págs. 52-64. DOI: 10.1021/j150331a003.
- [34] Michel A. Aegerter, Nicholas Leventis y Matthias M. Koebel, eds. *Aerogels Handbook (Advances in Sol-Gel Derived Materials and Technologies)*. Springer, 2011.
- [35] RE Russo y AJ Hunt. "Comparison of ethyl versus methyl sol-gels for silica aerogels using polar nephelometry". En: *Journal of non-crystalline solids* 86.1-2 (1986), págs. 219-230.
- [36] Param H Tewari, Arlon J Hunt y Kevin D Lofftus. "Ambient-temperature supercritical drying of transparent silica aerogels". En: *Materials Letters* 3.9-10 (1985), págs. 363-367.
- [37] T Woignier y col. "Physicochemical transformation of silica gels during hypercritical drying". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 145 (1992), págs. 25-32.

- [38] R. Vacher y col. "On The Fractal Structure Of Silica Aerogels". En: *Le Journal de Physique Colloques* 24.C4 (1989), págs. C4-127-C4-131. DOI: 10.1051/jphyscol:1989419.
- [39] D. W. Schaefer y col. "Origin of porosity in synthetic materials". En: *AIP Conference Proceedings*. AIP, 1987. DOI: 10.1063/1.36386. URL: <https://doi.org/10.1063/1.36386>.
- [40] TM Tillotson y LW Hrubesh. "Transparent ultralow-density silica aerogels prepared by a two-step sol-gel process". En: *Journal of non-crystalline solids* 145 (1992), págs. 44-50.
- [41] Zhen Xu, Haiyan Sun y Chao Gao. "Perspective: Graphene aerogel goes to superelasticity and ultraflyweight". En: *APL Materials* 1.3 (2013), pág. 030901. DOI: 10.1063/1.4820426.
- [42] N De la Rosa-Fox y col. "Structural study of silica sonogels". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 121.1-3 (1990), págs. 211-215.
- [43] J. Zarzycki. "Sonogels". En: *Heterogeneous Chemistry Reviews* (1994), 243-253.
- [44] Zhong-Shuai Wu y col. "3D Nitrogen-Doped Graphene Aerogel-Supported Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Nanoparticles as Efficient Electrocatalysts for the Oxygen Reduction Reaction". En: *Journal of the American Chemical Society* 134.22 (2012), págs. 9082-9085. DOI: 10.1021/ja3030565.
- [45] Bocheng Qiu, Mingyang Xing y Jinlong Zhang. "Mesoporous TiO<sub>2</sub> Nanocrystals Grown in Situ on Graphene Aerogels for High Photocatalysis and Lithium-Ion Batteries". En: *Journal of the American Chemical Society* 136.16 (2014), págs. 5852-5855. DOI: 10.1021/ja500873u.
- [46] Lianfu Jiang y col. "Monolayer MoS<sub>2</sub>-Graphene Hybrid Aerogels with Controllable Porosity for Lithium-Ion Batteries with High Reversible Capacity". En: *ACS Applied Materials & Interfaces* 8.4 (2016), págs. 2680-2687. DOI: 10.1021/acsami.5b10692.
- [47] Yang Si y col. "Superelastic and Superhydrophobic Nanofiber-Assembled Cellular Aerogels for Effective Separation of Oil/Water Emulsions". En: *ACS Nano* 9.4 (2015), págs. 3791-3799. DOI: 10.1021/nn506633b.
- [48] Mohsin Nawaz y col. "One-step hydrothermal synthesis of porous 3D reduced graphene oxide/TiO<sub>2</sub> aerogel for carbamazepine photodegradation in aqueous solution". En: *Applied Catalysis B: Environmental* 203 (2017), págs. 85-95. DOI: 10.1016/j.apcatb.2016.10.007.
- [49] Rakesh P Patel, Nirav S Purohit y Ajay M Suthar. "An overview of silica aerogels". En: *Int. J. Chem-Tech Res* 1.4 (2009), págs. 1052-1057.
- [50] Jyoti L. Gurav y col. "Silica Aerogel: Synthesis and Applications". En: *Journal of Nanomaterials* 2010 (2010), págs. 1-11. DOI: 10.1155/2010/409310.
- [51] Zhiyong He, Xiwang Zhang y Warren Batchelor. "Cellulose nanofibre aerogel filter with tuneable pore structure for oil/water separation and recovery". En: *RSC Advances* 6.26 (2016), págs. 21435-21438.
- [52] A Santos y col. "Larnite powders and larnite/silica aerogel composites as effective agents for CO<sub>2</sub> sequestration by carbonation". En: *Journal of hazardous materials* 168.2 (2009), págs. 1397-1403.
- [53] A Smirnova y col. "Novel carbon aerogel-supported catalysts for PEM fuel cell application". En: *International journal of hydrogen energy* 30.2 (2005), págs. 149-158.
- [54] Lawrence W. Hrubesh y Richard W. Pekala. "Thermal properties of organic and inorganic aerogels". En: *Journal of Materials Research* 9.03 (1994), págs. 731-738. DOI: 10.1557/jmr.1994.0731.
- [55] P. Scheuerpflug, M. Hauck y J. Fricke. "Thermal properties of silica aerogels between 1.4 and 330 K". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 145 (1992), págs. 196-201. DOI: 10.1016/s0022-3093(05)80455-7.
- [56] Ruben Baetens, Bjørn Petter Jelle y Arild Gustavsen. "Aerogel insulation for building applications: A state-of-the-art review". En: *Energy and Buildings* 43.4 (2011), págs. 761-769. DOI: 10.1016/j.enbuild.2010.12.012.
- [57] Yaofei Lei y col. "Enhancements of thermal insulation and mechanical property of silica aerogel monoliths by mixing graphene oxide". En: *Materials Chemistry and Physics* 187 (2017), págs. 183-190. DOI: 10.1016/j.matchemphys.2016.11.064.
- [58] Wei Sun y col. "Graphene-templated carbon aerogels combining with ultra-high electrical conductivity and ultra-low thermal conductivity". En: *Microporous and Mesoporous Materials* 253 (2017), págs. 71-79. DOI: 10.1016/j.micromeso.2017.06.044.
- [59] *Optical Properties of Silica Aerogels*. URL: <https://pamelanorris.wordpress.com/resources/optical-properties/>.
- [60] Yaprak Özbakır y col. "Aerogels for Optofluidic Waveguides". En: *Micromachines* 8.4 (2017), pág. 98. DOI: 10.3390/mi8040098.
- [61] Lawrence W. Hrubesh. "Aerogel applications". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 225 (1998), págs. 335-342. DOI: 10.1016/s0022-3093(98)00135-5.
- [62] Cinzia Buratti, Elisa Moretti y Michele Zinzi. "High Energy-Efficient Windows with Silica Aerogel for Building Refurbishment: Experimental Characterization and Preliminary Simulations in Different Climate Conditions". En: *Buildings* 7.1 (2017), pág. 8. DOI: 10.3390/buildings7010008.
- [63] Alexander I. Chernov y col. "Optical properties of silica aerogels with embedded multiwalled carbon nanotubes". En: *physica status solidi* 253.12 (2016), págs. 2440-2445. DOI: 10.1002/pssb.201600326.
- [64] J. Fricke. "Aerogels — highly tenuous solids with fascinating properties". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 100.1-3 (1988), págs. 169-173. DOI: 10.1016/0022-3093(88)90014-2.
- [65] V. Gibiat y col. "Acoustic properties and potential applications of silica aerogels". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 186 (1995), págs. 244-255. DOI: 10.1016/0022-3093(95)00049-6.
- [66] Navid Eskandari y col. "Thermal, mechanical, and acoustic properties of silica-aerogel/UPVC composites". En: *Journal of Applied Polymer Science* 134.14 (2016). DOI: 10.1002/app.44685.
- [67] Jingduo Feng y col. "Silica cellulose hybrid aerogels for thermal and acoustic insulation applications". En: *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects* 506 (2016), págs. 298-305. DOI: 10.1016/j.colsurfa.2016.06.052.
- [68] Matthew D. Guild y col. *On the use of aerogel as a soft acoustic metamaterial for airborne sound*. 2015. eprint: [arXiv:1509.08378](https://arxiv.org/abs/1509.08378).
- [69] María Luisa Rojas Cervantes. *Diseño y síntesis de materiales a medida mediante el método sol-gel*. UNED, 2012.
- [70] David Levy y Marcos Zayat, eds. *The Sol-Gel Handbook: Synthesis, Characterization and Applications, 3-Volume Set*. Wiley-VCH, 2015.
- [71] Meriem Fardioui, Abou el kacem Qaiss y Rachid Bouhfid. "Hydrogels Based on Nanocellulose and Chitosan: Preparation, Characterization, and Properties". En: *Nanocellulose and Nanohydrogel Matrices: Biotechnological and Biomedical Applications* (2017), págs. 125-138.

- [72] Larry L Hench y Jon K West. "The sol-gel process". En: *Chemical reviews* 90.1 (1990), págs. 33-72.
- [73] Luis Miguel Sanz-Moral y col. "View cell investigation of silica aerogels during supercritical drying: Analysis of size variation and mass transfer mechanisms". En: *The Journal of Supercritical Fluids* 92 (2014), págs. 24-30. DOI: 10.1016/j.supflu.2014.05.004.
- [74] Shengxuan Zheng y col. "Supercritical fluid drying: classification and applications". En: *Recent Patents on Chemical Engineering* 3.3 (2010), págs. 230-244.
- [75] R.A Laudise y D.W Johnson. "Supercritical drying of gels". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 79.1-2 (1986), págs. 155-164. DOI: 10.1016/0022-3093(86)90043-8.
- [76] Robert J. Hunter. *Foundations of Colloid Science*. Oxford University Press, 2001. ISBN: 0198505027.
- [77] A. Soleimani Dorcheh y M.H. Abbasi. "Silica aerogel; synthesis, properties and characterization". En: *Journal of Materials Processing Technology* 199.1-3 (2008), págs. 10-26. DOI: 10.1016/j.jmatprot.2007.10.060.
- [78] PB Wagh y col. "Comparison of some physical properties of silica aerogel monoliths synthesized by different precursors". En: *Materials chemistry and physics* 57.3 (1999), págs. 214-218.
- [79] A Venkateswara Rao, E Nilsen y M-A Einarsrud. "Effect of precursors, methylation agents and solvents on the physicochemical properties of silica aerogels prepared by atmospheric pressure drying method". En: *Journal of non-crystalline solids* 296.3 (2001), págs. 165-171.
- [80] M Moner-Girona y col. "Sol-gel route to direct formation of silica aerogel microparticles using supercritical solvents". En: *Journal of sol-gel science and technology* 26.1 (2003), págs. 645-649.
- [81] J Martin y col. "Mechanical and acoustical properties as a function of PEG concentration in macroporous silica gels". En: *Journal of non-crystalline solids* 285.1 (2001), págs. 222-229.
- [82] Manfred T Reetz, Jorg Simpelkamp y Albin Zonta. *Lipases immobilized in sol-gel processed hydrophobic materials*. US Patent 5,817,493. 1998.
- [83] Fikret Kirkbir y col. "Drying of aerogels in different solvents between atmospheric and supercritical pressures". En: *Journal of non-crystalline solids* 225 (1998), págs. 14-18.
- [84] Dong Jin Suh y col. "Nickel-alumina aerogel catalysts prepared by fast sol-gel synthesis". En: *Journal of non-crystalline solids* 225 (1998), págs. 168-172.
- [85] Anna B Wojcik y LC Klein. "Transparent organic/inorganic hybrid gels: a classification scheme". En: *Applied organometallic chemistry* 11.2 (1997), págs. 129-135.
- [86] RW Pekala y col. "Aerogels derived from multifunctional organic monomers". En: *Journal of Non-Crystalline Solids* 145 (1992), págs. 90-98.
- [87] A.B. Brennan y G.L. Wilkes. "Structure-property behaviour of sol-gel derived hybrid materials: effect of a polymeric acid catalyst". En: *Polymer* 32.4 (1991), págs. 733-739. DOI: 10.1016/0032-3861(91)90488-5.
- [88] Hao Hsin Huang, Bruce Orlor y Garth L. Wilkes. "Structure-property behavior of new hybrid materials incorporating oligomeric species into sol-gel glasses. 3. Effect of acid content, tetraethoxysilane content, and molecular weight of poly(dimethylsiloxane)". En: *Macromolecules* 20.6 (1987), págs. 1322-1330. DOI: 10.1021/ma00172a026.
- [89] Kazuyoshi Kanamori. "Organic-inorganic hybrid aerogels with high mechanical properties via organotrialkoxysilane-derived sol-gel process". En: *Journal of the Ceramic Society of Japan* 119.1385 (2011), págs. 16-22.
- [90] Taiyo Shimizu, Kazuyoshi Kanamori y Kazuki Nakanishi. "Silicone-Based Organic-Inorganic Hybrid Aerogels and Xerogels". En: *Chemistry - A European Journal* 23.22 (2017), págs. 5176-5187. DOI: 10.1002/chem.201603680.
- [91] Abdelkrim El Kadib y Mosto Bousmina. "Chitosan Bio-Based Organic-Inorganic Hybrid Aerogel Microspheres". En: *Chemistry - A European Journal* 18.27 (2012), págs. 8264-8277. DOI: 10.1002/chem.201104006.
- [92] Zeynep Ulker y Can Erkey. "A novel hybrid material: an inorganic silica aerogel core encapsulated with a tunable organic alginate aerogel layer". En: *RSC Adv.* 4.107 (2014), págs. 62362-62366. DOI: 10.1039/c4ra09089f.
- [93] Chunchun Wang y col. "Preparation of carbon nanotubes/graphene hybrid aerogel and its application for the adsorption of organic compounds". En: *Carbon* 118 (2017), págs. 765-771. DOI: 10.1016/j.carbon.2017.04.001.
- [94] Ravi Birla. *Introduction to Tissue Engineering: Applications and Challenges (IEEE Press Series on Biomedical Engineering)*. Wiley-IEEE Press, 2014.
- [95] Marc N Hirt, Arne Hansen y Thomas Eschenhagen. "Cardiac Tissue Engineering". En: *Circulation research* 114.2 (2014), págs. 354-367.
- [96] Michael J Yaszemski. "Musculoskeletal Tissue Engineering". En: *Biomedical Research* 8 (2012), págs. 30.
- [97] Shantaram Bharadwaj y col. "Characterization of urine-derived stem cells obtained from upper urinary tract for use in cell-based urological tissue engineering". En: *Tissue Engineering Part A* 17.15-16 (2011), págs. 2123-2132.
- [98] Thomas H Petersen y col. "Tissue-engineered lungs for in vivo implantation". En: *Science* 329.5991 (2010), págs. 538-541.
- [99] Jing Shan y col. "Hepatic tissue engineering". En: *Molecular pathology of liver diseases*. Springer, 2011, págs. 321-342.
- [100] Saik-Kia Goh y col. "Perfusion-decellularized pancreas as a natural 3D scaffold for pancreatic tissue and whole organ engineering". En: *Biomaterials* 34.28 (2013), págs. 6760-6772.
- [101] Vahid Shabafrooz y col. "The effect of hyaluronic acid on biofunctionality of gelatin-collagen intestine tissue engineering scaffolds". En: *Journal of Biomedical Materials Research Part A* 102.9 (2014), págs. 3130-3139.
- [102] Guillaume Luc y col. "Esophageal tissue engineering". En: *Expert review of medical devices* 11.2 (2014), págs. 225-241.
- [103] Gautam Sneh y col. "Surface modification of nanofibrous polycaprolactone/gelatin composite scaffold by collagen type I grafting for skin tissue engineering". En: *Materials Science and Engineering: C* 34 (2014), págs. 402-409.
- [104] Chalonglarp Tangsadthakun y col. "Properties of collagen/chitosan scaffolds for skin tissue engineering". En: *Journal of Metals, Materials and Minerals* 16.1 (2017).
- [105] Omid Akhavan. "Graphene scaffolds in progressive nanotechnology/stem cell-based tissue engineering of the nervous system". En: *Journal of Materials Chemistry B* 4.19 (2016), págs. 3169-3190.
- [106] Gerard J. Tortora y Bryan H. Derrickson. *Principles of Anatomy and Physiology, 14th Edition*. Wiley, 2013.

- [107] Melba Eugenia Navarro Toro. “Desarrollo y Caracterización de Materiales Biodegradables para Regeneración Ósea”. Tesis doct. Universitat Politècnica de Catalunya, Abril 2005.
- [108] Meriem Fardioui, Abou el kacem Qaiss y Rachid Bouhfid. “Hydrogels Based on Nanocellulose and Chitosan: Preparation, Characterization, and Properties”. En: *Nanocellulose and Nanohydrogel Matrices*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2017, págs. 125-138. DOI: 10.1002/9783527803835.ch6.
- [109] Marta Martins y col. “Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications”. En: *The Journal of Supercritical Fluids* 106 (2015), págs. 152-159. DOI: 10.1016/j.supflu.2015.05.010.
- [110] Jun Liu y col. “Development of nanocellulose scaffolds with tunable structures to support 3D cell culture”. En: *Carbohydrate Polymers* 148 (2016), págs. 259-271. DOI: 10.1016/j.carbpol.2016.04.064.
- [111] Jin-Yong Hong y col. “Cartilage-inspired superelastic ultradurable graphene aerogels prepared by the selective gluing of intersheet joints”. En: *Nanoscale* 8.26 (2016). DOI: 10.1039/c6nr01986b.
- [112] E. Reverchon, S. Cardea y C. Rapuano. “A new supercritical fluid-based process to produce scaffolds for tissue replacement”. En: *The Journal of Supercritical Fluids* 45.3 (2008), págs. 365-373. DOI: 10.1016/j.supflu.2008.01.005.
- [113] Ernesto Reverchon, Paola Pisanti y Stefano Cardea. “Nanostructured PLLA-Hydroxyapatite Scaffolds Produced by a Supercritical Assisted Technique”. En: *Industrial and Engineering Chemistry Research* 48.11 (2009), págs. 5310-5316. DOI: 10.1021/ie8018752.
- [114] S. Cardea y col. “3-D PLLA scaffolds formation by a supercritical freeze extraction assisted process”. En: *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* 25.2 (2013), págs. 355-362. DOI: 10.1007/s10856-013-5069-0.
- [115] David A. Rubenstein y col. “Characterization of the Physical Properties and Biocompatibility of Polybenzoxazine-Based Aerogels for Use as a Novel Hard-Tissue Scaffold”. En: *Journal of Biomaterials Science, Polymer Edition* (2012), págs. 1-14. DOI: 10.1163/092050611x576954.
- [116] Falk Liebner y col. “Shaped hemocompatible aerogels from cellulose phosphates: preparation and properties”. En: *Holzforchung* 66.3 (2012). DOI: 10.1515/hf.2011.163.
- [117] Jianhua Ge y col. “Silica Aerogel Improves the Biocompatibility in a Poly- $\epsilon$ -Caprolactone Composite Used as a Tissue Engineering Scaffold”. En: *International Journal of Polymer Science* 2013 (2013), págs. 1-7. DOI: 10.1155/2013/402859.
- [118] Sakeena Quraishi y col. “Novel non-cytotoxic alginate-lignin hybrid aerogels as scaffolds for tissue engineering”. En: *The Journal of Supercritical Fluids* 105 (2015), págs. 1-8. DOI: 10.1016/j.supflu.2014.12.026.
- [119] Marta Martins y col. “Preparation of macroporous alginate-based aerogels for biomedical applications”. En: *The Journal of Supercritical Fluids* 106 (2015), págs. 152-159. DOI: 10.1016/j.supflu.2015.05.010.
- [120] Lucia Baldino, Stefano Cardea y Ernesto Reverchon. “Loaded silk fibroin aerogel production by supercritical gel drying process for nanomedicine applications”. En: *Chemical Engineering Transactions* 49 (2016), 343-348. DOI: 10.3303/CET1649058.
- [121] Leticia Goimil y col. “Supercritical processing of starch aerogels and aerogel-loaded poly( $\epsilon$ -caprolactone) scaffolds for sustained release of ketoprofen for bone regeneration”. En: *Journal of CO<sub>2</sub> Utilization* 18 (2017), págs. 237-249. DOI: 10.1016/j.jcou.2017.01.028.
- [122] Gabrijela Horvat y col. “Novel ethanol-induced pectin-xanthan aerogel coatings for orthopedic applications”. En: *Carbohydrate Polymers* 166 (2017), págs. 365-376. DOI: 10.1016/j.carbpol.2017.03.008.