



Imagen de [renatalferro](#) en [Pixabay](#)

## Dióxido de zirconio: alternativas de síntesis y aplicaciones biomédicas

## Zirconium dioxide: synthesis alternatives and biomedical applications

Marlene Lariza Andrade-Guel<sup>1</sup>, Christian Javier Cabello-Alvarado<sup>2\*</sup>, Carlos Alberto Ávila-Orta<sup>2</sup>

### RESUMEN

Entre los diferentes materiales cerámicos, el dióxido de zirconio ( $ZrO_2$ ) se destaca, debido a sus aplicaciones en el área médica, química y farmacéutica. Esto es posible al ser un material de carácter anfótero, con tres fases cristalinas: monoclinica, tetragonal y cúbica, las cuales presentan distintas propiedades. El objetivo de este trabajo fue analizar los fundamentos de los diferentes métodos utilizados para la síntesis del  $ZrO_2$  y sus aplicaciones biomédicas. Las principales metodologías empleadas son los procesos hidrotérmico, precipitación, solvotérmica y sol-gel. La energía de ultrasonido y la radiación de microondas permiten reducir los tiempos de reacción y proporcionar mayor eficiencia energética a los procesos. El método de síntesis modifica las propiedades del  $ZrO_2$ , lo cual es aprovechado para desarrollar diferentes aplicaciones, entre ellas destacan reemplazos óseos, prótesis dentales y liberación de fármacos.

**PALABRAS CLAVE:** dióxido de zirconio, síntesis, aplicaciones.

### ABSTRACT

Among the different ceramic materials, zirconium dioxide ( $ZrO_2$ ) stands out, due to its applications in the medical, chemical and pharmaceutical areas. This is possible, since it is an amphoteric material with three crystalline phases: monoclinic, tetragonal and cubic, which have different properties. The objective of this work was to analyze the fundamentals of the different methods used for the synthesis of  $ZrO_2$ , and its main biomedical applications. The main methodologies used include the hydrothermal, precipitation, solvothermal and sol-gel processes. The use of ultrasound energy and microwave radiation allows the reduction in reaction times, and provides greater energy efficiency to the process and a lower environmental impact. The synthesis method modifies the properties of  $ZrO_2$ , which is used to develop different applications, including bone replacements, dental prostheses and drug release.

**KEYWORDS:** zirconium dioxide, synthesis, applications.

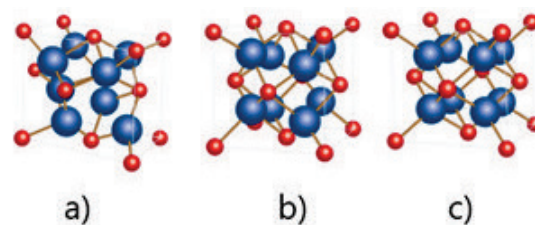
\*Correspondencia: [christian.cabello28@gmail.com](mailto:christian.cabello28@gmail.com) / Fecha de recepción: 27 de abril de 2018 / Fecha de aceptación: 7 de marzo de 2019 / Fecha de publicación: 29 de julio de 2019

<sup>1</sup>Centro de Investigación en Química Aplicada, Departamento de Materiales Avanzados, Saltillo, Coahuila, México. <sup>2</sup>CONACYT, Consorcio de Investigación Científica, Tecnológica y de Innovación del estado de Tlaxcala, (CITLAX), Departamento de Materiales Avanzados, calle 1 de mayo núm. 22, colonia centro, Tlaxcala de Xicoténcatl, Tlaxcala, México, C. P. 90000.

## INTRODUCCIÓN

Los materiales cerámicos poseen características interesantes, que permiten su aplicación en diferentes áreas. Estas particularidades se desprenden de su morfología porosa, su posible biocompatibilidad y su elevada dureza, aspectos que surgen como consecuencia de su composición química y su estructura cristalina (Wu y col., 2017; Zhang y col., 2018). Existen diferentes tipos de materiales cerámicos a base de óxidos metálicos, como dióxido de titanio ( $\text{TiO}_2$ ), dióxido de zinc ( $\text{ZnO}_2$ ), dióxido de silicio ( $\text{SiO}_2$ ), dióxido de zirconio ( $\text{ZrO}_2$ ), entre otros (Amuthasurabi y col., 2017; Li y col., 2017). El  $\text{ZrO}_2$  es considerado un material cerámico con importantes propiedades físicas (dureza elevada), químicas (capacidad de promover sitios ácidos en sus poros) y térmicas (elevada resistencia a la conducción de calor). Este material se ha utilizado en implantes ortopédicos, piezas dentales, como liberador de fármacos y como catalizador (Wang y col., 2016, Nikiforov y col., 2017). El  $\text{ZrO}_2$  puede estar presente en tres fases cristalinas, las cuales dependen de la temperatura de obtención. La fase monoclinica es estable termodinámicamente, desde temperatura ambiente hasta  $1\ 170\ ^\circ\text{C}$ . Esta fase se usa para producir recubrimientos abrasivos, pigmentos inorgánicos y componentes eléctricos. La fase tetragonal obtenida de  $1\ 170\ ^\circ\text{C}$  hasta  $2\ 370\ ^\circ\text{C}$ , se emplea como un material biocompatible, por lo que se emplea en la fabricación de piezas dentales y prótesis de cadera, debido a su elevada dureza y resistencia al desgaste. La fase cúbica se considera estable hasta su punto de fusión ( $2\ 650\ ^\circ\text{C}$ ). Esta fase posee una excelente conductividad iónica, es por tal motivo que, el material en esta fase, se puede utilizar como sensor de oxígeno y adsorbente de gases en cámaras de vacío (Campo-Ceballos y Rodríguez-Paez, 2010). En la Figura 1 se muestran las estructuras cristalinas de las diferentes fases del  $\text{ZrO}_2$ .

El  $\text{ZrO}_2$  se puede sintetizar mediante el método hidrotérmico, sin embargo, este método se caracteriza por su alto costo, además de ser



■ Figura 1. Estructuras cristalinas de las fases existentes del dióxido de zirconio; a) monoclinica, b) tetragonal; y c) cúbica.

Figure 1. Crystal structures of the existing phases of zirconium dioxide; a) monoclinic, b) tetragonal and; c) cubic.

tóxico y requerir alto consumo de energía. Una alternativa es utilizar la técnica sol-gel, la cual, es considerada un método sencillo, económico, que requiere baja temperatura de procesamiento y permite lograr una pureza homogénea, minimizando la contaminación del aire. El ultrasonido y las microondas son dos técnicas importantes en la síntesis de compuestos químicos, por la energía que aportan a los procesos; la primera se basa en el fenómeno de la cavitación, y la segunda se fundamenta en que la radiación emitida incide sobre los átomos o moléculas de los materiales.

El objetivo del presente trabajo fue indagar los fundamentos de diferentes metodologías empleadas para la síntesis de  $\text{ZrO}_2$  y sus principales aplicaciones biomédicas.

## Métodos de síntesis para $\text{ZrO}_2$

### Sol-gel

El método sol-gel es un proceso versátil, que se utiliza en la fabricación de materiales cerámicos. En un proceso de sol-gel, una suspensión coloidal, o un sol, se forma a partir de la hidrólisis y reacciones de polimerización de precursores, que son sales de metales, generalmente inorgánicas o compuestos organo-metálicos, tales como alcóxidos de metales (Brinker y Scherer, 2013). Los beneficios que presenta este método son el control de la estructura, composición homogénea y tamaño uniforme de cristales. Otra ventaja, es el bajo costo total del producto, empleando

como precursor un acetato de zirconio, sustituyendo al alcóxido de zirconio; entre las desventajas de este proceso están el tiempo de reacción y que requiere cuidado en el control del secado (Mohammadi y Fray, 2011). Estudios de síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$ , mediante la técnica de sol-gel, han utilizado oxocloruro de zirconio como materia prima, añadiendo un agente estabilizante de solución *buffer* de acetato de sodio a pH 6, lo que permite obtener un sol estable de  $ZrO_2$ , para su posterior aplicación en anticorrosivos, catálisis y adsorción (Chepurna y col., 2011, Adraider y col., 2013, Balaji y Sethuraman, 2016). El  $ZrO_2$  ha sido sintetizado por la técnica sol-gel, usando como precursor el n-propóxido de zirconio, altamente reactivo, en el proceso de hidrólisis. Dicho compuesto se emplea como inhibidor del ácido nítrico, para evitar la hidrólisis rápida. La adición de un inhibidor a un precursor alcóxido forma un ligando complejo, que es más difícil de hidrolizar, lo que conlleva a una disminución de velocidad de hidrólisis (Zhao y col., 2000).

Con el fin de mejorar el área superficial del  $ZrO_2$  y mantener una red porosa, se ha reportado la modificación de la superficie con grupos organosilanos, dando lugar a una expansión de poros. Lo anterior se llevó a cabo mediante la sustitución de grupos polares por grupos alquilo no polares, en la superficie del gel (Ward y Ko, 1993, Bangi y col., 2013). Estudios previos han reportado que, la síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$  está asociada con la incorporación de un surfactante, como el polisorbato 20, el cual actúa como agente directo de la estructura del sol de zirconia, que contiene un precursor de alcóxido estabilizado con acetilacetona, donde se forma un compuesto base de zirconio. La temperatura de calcinación elimina las micelas formadas y otros compuestos orgánicos, como el etanol, esto conduce a la formación de  $ZrO_2$  cristalino y mesoporoso. Las ventajas de emplear este tipo de surfactante es la buena mezcla de materiales precursores a nivel molecular, excelente estabilidad y una adecuada viscosidad relativa, que puede contribuir a la for-

mación de películas o recubrimientos (Panova y col., 2011). Un parámetro importante en la síntesis de  $ZrO_2$  es el tiempo de calcinación, el cual tiene un efecto sobre las propiedades morfológicas, estructurales y ácidas del  $ZrO_2$ . El empleo de polímeros, surfactantes y compuestos orgánicos, también interviene en la morfología, como agentes direccionales para la formación de poros. Se han realizado estudios acerca de la síntesis de  $ZrO_2$  por el método sol-gel, donde los mejores resultados se observaron en un intervalo de temperaturas de calcinación de 400 °C a 600 °C, obteniendo un material mesoporoso nanocristalino (Chen y col., 2011). Otras investigaciones han reportado la síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$ , llevando a cabo la hidrólisis y condensación del n-propóxido de zirconio IV, en una solución de alcohol, utilizando hidroxilpropil celulosa, como estabilizador estérico; para prevenir la aglomeración de las nanopartículas, la calcinación se llevó a cabo en un intervalo de 200 °C a 400 °C por 2 h, siendo la temperatura de 400 °C donde se observó la fase tetragonal de  $ZrO_2$ , con un tamaño de alrededor de 65 nm (Hernández-Enríquez y col., 2009).

Las partículas nanocristalinas de  $ZrO_2$  han atraído especial atención por sus propiedades físicas y químicas, las cuales pueden sintetizarse por medio de una reacción entre el isopropóxido de zirconio y cloruro de zirconio a 350 °C, mediante la técnica de sol-gel, lo que ayuda a que se formen nanopartículas cristalinas de  $ZrO_2$  con un tamaño de 4 nm, obteniendo una fase tetragonal. La metodología descrita asiste a la formación de nanopartículas sin aglomeración, por lo que pueden utilizarse en diversas aplicaciones (Shukla y col., 2002). Otra variante de la síntesis de sol-gel, se basa en la capacidad de los ácidos carboxílicos, por ejemplo, el ácido cítrico, de formar complejos de quelatos estables con cationes. Este procedimiento facilita el mezclado de la solución y la obtención de un producto final homogéneo a bajas temperaturas, lo que suprime las etapas como la sinterización (Joo y col., 2003).

## Precipitación

Consiste en la formación de una o más fases sólidas en la solución, a partir de un sistema original, constituido por una fase homogénea, comúnmente líquida. Los precursores que normalmente se utilizan en el proceso de precipitación, son hidróxidos, carbonatos, cloruros, sulfatos, oxalatos, entre otros. Los diferentes precipitados que se obtienen, al adicionar una base al sistema, se modifican o transforman mediante tratamientos térmicos, de dispersión ó envejecimiento, produciendo polvos cerámicos con tamaño de partícula micrométrico (Cabrera-López y col., 2009). En el proceso de precipitación química, el zirconio es disuelto termodinámicamente. Se ha investigado la precipitación, utilizando como precursor el oxiclورو de zirconio, el cual, se mezcló con hidróxido de amonio a temperatura ambiente, ocasionando la precipitación del zirconio. La mezcla obtenida se dejó envejecer por 24 h, posteriormente, se dispersó en una solución de dietilamina; la suspensión se dejó envejecer unos días más, el proceso se repitió tres veces. El polvo cerámico obtenido se calcinó a 700 °C durante 60 min, el material obtenido mostró una fase cúbica y un tamaño de nanopartícula entre 50 nm y 80 nm (Narváez y col., 2007). Un procedimiento similar se estudió para la síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$  fase tetragonal, esta fase es de interés en el manejo de metales fundidos, en la fabricación de troqueles de extrusión, así como en la fabricación de prótesis de cadera, rodilla y piezas dentales. Debido a la importancia de dicho compuesto, se empleó la técnica de precipitación controlada, para sintetizar polvos de  $ZrO_2$ , con tamaños de partículas menores de 100 nm, utilizando un tratamiento térmico a una temperatura de 600 °C (Campo y Rodríguez, 2011). Por otra parte, la aglomeración se considera un problema, debido a que complica la síntesis de materiales cerámicos con una estructura uniforme y una morfología definida, por lo cual, se ha tratado de resolver esta dificultad con la síntesis vía precipitación química, así como el empleo de dopantes, que ayuden a estabilizar una fase (Lyubushkin y

col., 2011). Se han realizado investigaciones relacionadas con la microestructura de vidrios porosos de  $ZrO_2$ , en las cuales se empleó agua como agente hidrolizante, a diferentes cantidades y temperatura, y como precursor propóxido de zirconio. Se observó que la concentración de agua afecta la estructura y características del material (Gubanova y col., 2014). Las ventajas que presenta dicha técnica es la pureza del material, estructura uniforme y una morfología definida. En cuanto a las desventajas se tiene alto contenido de sólidos disueltos en agua, que se deben tratar y el contenido de compuestos tóxicos que se pueden formar.

## Síntesis solvotérmica

La síntesis solvotérmica se basa en la descomposición térmica de un compuesto organometálico en un disolvente orgánico. Se ha aplicado con éxito en obtención de óxidos metálicos de tamaño nanométrico, con gran área específica, alta cristalinidad y elevada estabilidad térmica. Algunos trabajos referentes a esta técnica reportan el uso de solventes, como el etanol, isopropanol o mezclas de ambos, para la preparación de nanocristales de  $ZrO_2$ . Este tipo de soluciones se estabilizan con cloruro de itrio y utilizan como precursor  $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ . La mezcla se calienta en un reactor a una temperatura de 150 °C a 250 °C (Wang y col., 2005; Tonto y col., 2008). Otros estudios mencionan que han usado el mismo precursor y estabilizador, cambiando el disolvente por metanol y propanol, con una relación de volúmenes de 40/60, 20/80, 10/90, para después agitar por 12 h a 24 h a temperatura ambiente y se calentó en autoclave de 160 °C a 200 °C durante 72 h, logrando sintetizar nanopartículas de  $ZrO_2$ , con una fase cúbica; la morfología de las nanopartículas depende directamente de la composición del solvente (Hua y col., 2006).

Este tipo de síntesis, bajo condiciones supercríticas de temperatura (400 °C) y presión (40 MPa), se ha llevado a cabo para la preparación de polvos nanocristalinos, como  $CeZrO_2$ , obteniendo nanopartículas con una morfología



gía esférica de 3 nm a 10 nm de diámetro. Comparando esta técnica con otros métodos convencionales, se presenta una marcada reducción en el tiempo de obtención; algunas desventajas serían la utilización de equipos costosos y las altas temperaturas empleadas (Devaraju y col., 2009).

### Síntesis hidrotérmica

El procesamiento hidrotérmico es una reacción heterogénea, en presencia de disolventes acuosos, con alta presión y temperatura, para disolver y recristalizar los materiales (Hang y col., 2011). La técnica facilita el ahorro de energía, el uso de equipos de mayor volumen, control de nucleación, dispersión de los materiales y se puede cuidar la morfología. Tiene la ventaja de producir partículas de alta pureza, elevada cristalinidad, con características físicas y químicas específicas (Shevchenko y col., 2016). Se ha investigado el proceso hidrotérmico para la preparación de polvo nanocristalino de  $ZrO_2$  en las fases cúbicas y tetragonales, debido a que estas fases son importantes en aplicaciones médicas, químicas y de ingeniería. Para estos procesos, se utilizan reactores de alta presión, temperaturas de 150 °C y tiempos de 85 h; como resultados se han obtenido porcentajes de 75 % de fase cúbica y tetragonal, el resto de fase monocíclica (Behbahani y col., 2012).

En la Tabla 1 se muestran algunos trabajos recientes de la síntesis de  $ZrO_2$ , mediante el método hidrotérmico, los cuales se caracterizan por obtener nanopartículas de  $ZrO_2$  a diferentes temperaturas. Un inconveniente de este tipo de procesos es que los tiempos de reacción son largos (Pei y col., 2013; Teymourian y col., 2014; Wan y col., 2014; Carević y col., 2016; Jafari y col., 2018).

### Uso del ultrasonido en la síntesis de $ZrO_2$

En los últimos años, la energía ultrasónica ha resultado una herramienta útil en la síntesis de materiales micrométricos y nanométricos. Uno de los fenómenos físicos asociado con la síntesis de materiales es la técnica de ultrasonido, la cual se lleva a cabo cuando un me-

dio líquido es irradiado con ondas acústicas que se expanden en el sistema, creando burbujas que colapsan y aumentan la presión. El ultrasonido se encuentra en frecuencias que van desde los 20 kHz hasta 100 MHz. Los efectos químicos más importantes de esta tecnología son la dispersión de las moléculas y la activación de enlaces, para promover la creación de materiales a partir de precursores. Esta técnica se utiliza para asistir al método sol-gel, hidrotérmico y precipitación, porque ayuda a una agitación homogénea, dispersando partículas, calentamiento, reducción de tiempos y eficiencia energética (Gedanken, 2003; Bang y col., 2010; Guel y col., 2017).

Entre las ventajas del uso del ultrasonido, en la síntesis de materiales con  $ZrO_2$ , destacan: la aceleración del enfriamiento para obtener tamaños nanométricos en la preparación de óxidos metálicos amorfos; incorporación de nanoestructuras a materiales porosos; inserción de catalizadores amorfos, de tamaño nanométrico, en materiales mesoporosos; depositador de nanopartículas sobre superficies cerámicas y polímeros; adhesión de nanopartículas, como metales y óxidos, semiconductores en la superficie cerámica y polimérica (Gedanken, 2004).

Existen reportes de la síntesis de  $ZrO_2$  mediante la técnica de precipitación, modificada con la incorporación del ultrasonido. La energía total requerida, por unidad de peso, del material obtenido, es 0.049 kJ/g para el ultrasonido y 0.068 kJ/g para el método de síntesis convencional. Por lo tanto, el ultrasonido, permitió un ahorro de 28 % de energía y reducir los tiempos de reacción (Prasad y col., 2011).

La combinación de técnicas convencionales y el uso del ultrasonido es una opción para la síntesis de materiales nanocristalinos. Ejemplo de esto es una técnica basada en el tratamiento hidrotérmico asistido por ultrasonido, donde bajo este procedimiento se logra la síntesis de polvos nanocristalinos de  $ZrO_2$  en

■ **Tabla 1. Síntesis de  $ZrO_2$  mediante el método hidrotérmico.**

Table 1. Synthesis of  $ZrO_2$  by the hydrothermal method.

Condiciones de reacción	Resultados obtenidos	Referencia
Se preparó solución de $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ g y 50 mL de 2 M de NaOH. Se calentó en autoclave a 150 °C por 24 h.	Se obtuvo principalmente la fase tetragonal, con un tamaño de partícula de 22 nm. Para su aplicación en fotocatalisis.	Carević y col. (2016)
El precursor que se utilizó fue el $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ a 0.3 M y 70 mg de grafeno. Se calentó en autoclave a 180 °C por 18 h.	Se sintetizó un nanocompuesto $ZrO_2$ con grafeno en un solo paso. Para su aplicación como sensores electroquímicos.	Teymourian y col. (2014); Jafari y col. (2018)
El $ZrOCl_2 \cdot 8H_2O$ se disolvió en 100 mL de agua desionizada, se agitó por 30 min, se le adicionaron 0.6 mL $NH_4OH$ y se calentó en autoclave a 90 °C por 4 h.	Se logró sintetizar nanopartículas de $ZrO_2$ sobre un sustrato de madera, el cual tiene su aplicación en la construcción.	Wan y col. (2014)
Se preparó solución acuosa de óxido de zirconio comercial y NaOH, se agitó durante 3 h. La mezcla se calentó en un reactor a 150 °C durante 85 h.	Se obtuvieron nanopulvos de $ZrO_2$ . No se determinó la aplicación.	Behbahani y col. (2012)
El $Zr(OH)_4$ se mezcló con agua desionizada y se calentó en autoclave de 80 °C a 180 °C a diferentes tiempos.	Se sintetizaron nanorods de $ZrO_2$ con fase monocíclica. No se estableció la aplicación de los nanorods de $ZrO_2$ .	Pei y col. (2013)

tiempos de reacción de 1 h a 3 h, con temperaturas de calcinación de 250 °C (Meskin y col., 2006).

Investigaciones recientes, empleando como precursor el nitrato de zirconio, han preparado  $ZrO_2$  a condiciones de pH bajo, obteniendo materiales con menor grado de impurezas y mayor área específica (Zinatloo-Ajabshir y col., 2016).

### Síntesis de $ZrO_2$ asistida por microondas

La síntesis por microondas representa una gran alternativa en la producción de materiales, ya que la alta intensidad de energía utilizada en este procedimiento reduce los tiempos de reacción al orden de minutos, en comparación con los métodos de síntesis conven-

cionales (Bethune y col., 1993; Liang y col., 2002; Sahoo y col., 2008).

La síntesis utilizando energía de las microondas se basa, principalmente, en el calentamiento mediante la polarización dipolar generada por la rotación de las moléculas, inducida por un campo eléctrico. Es esta su principal función en la síntesis, acelerar el calentamiento para reducir los tiempos de reacción. Diferentes estudios han llevado a cabo la síntesis de  $ZrO_2$  utilizando la técnica solvotérmica asistida por microondas, en la cual, se obtienen fases más puras y cristalinas, a menor tiempo de reacción, comparada con algún método convencional; así mismo, se ha estudiado la síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$ , recubiertas con sílice, en tiempos de

reacción de 2 min, a una temperatura de 70 °C (Siddiquey y col., 2011; Liang y D'Alessandro, 2013). Sin embargo, existen otras técnicas que se combinan con las microondas para la síntesis de polvos nanométricos de  $ZrO_2$ , preparando una solución acuosa de NaOH y cloruro de zirconio en condiciones hidrotérmicas y microondas, en las que se obtuvo una fase tetragonal, al aumentar la concentración de NaOH. La síntesis hidrotérmica, asistida por microondas, de  $ZrO_2$ , favorece al ahorro energético, debido al rápido calentamiento, que beneficia al aumento en la cinética de cristalización, por lo que se considera un método simple, con el cual se puede llevar a cabo la obtención de polvos finos, con una distribución de tamaño de partícula uniforme y una buena homogeneidad química (Zhu y Hang, 2013; Meng y col., 2016). Para obtener nanopartículas de óxidos metálicos, con una morfología esférica, es necesario el uso de soluciones concentradas. Esto se ha investigado utilizando radiación de microondas en soluciones salinas, llevando a cabo un proceso de hidrólisis, donde alcoholes y agua son mezcladas con sales de zirconio. La mezcla es sometida a la radiación de las microondas de 3 min a 5 min. Entre los diversos métodos de preparación de nanopartículas de óxidos metálicos, los líquidos iónicos son una alternativa que, junto con el calentamiento por microondas, permiten obtener nanopartículas cristalinas sin presencia de agregados, aunque el mecanismo de formación de estas nanoestructuras aún no se encuentra claramente definido (Vanetsev y col., 2002; Zhang y col., 2013). La información analizada permite observar que el calentamiento por microondas se ha convertido en un método funcional en la síntesis de nanopartículas de  $ZrO_2$ , debido a la reducción de tiempos de reacción, en comparación con el calentamiento convencional y su efecto de convertir los hidróxidos de zirconio en dióxidos. Este método es adecuado para asistir otros métodos convencionales, los cuales utilicen calentamiento y agitación. Estos materiales, junto con otros compuestos, como óxido de itrio ( $Y_2O_3$ ), son utilizados en la fabricación de electrolitos só-

lidos para celdas de combustible, ya que presentan alta conductividad iónica (Danilenko, 2008; Strizhak y col., 2008; Kartashov y col., 2010).

## Aplicaciones biomédicas del $ZrO_2$

### Reemplazos óseos

El  $ZrO_2$  es considerado un excelente biomaterial cerámico, debido a que presenta buena estabilidad química, excelente estabilidad dimensional a diferentes temperaturas, resistencia a la tensión y módulo de Young, similar a las aleaciones de acero inoxidable. Los materiales cerámicos de zirconio son compuestos químicamente inertes, por lo cual, no tienen reacciones adversas en el organismo humano. A partir del 2006, se han implantado más de 600 000 femorales, con este tipo de material, alrededor del mundo, en especial en Europa y Estados Unidos (Liu y col., 2006; Volpato y col., 2011). Algunos estudios han demostrado que el  $ZrO_2$  no presenta citotoxicidad en células osteoblásticas, ya que presentan una excelente viabilidad celular y una buena adhesión en la superficie de las células, lo que es factor importante en un material biocompatible (Garzón y col., 2013).

Los factores importantes en un material implantado son la afinidad con el medio y la interacción con las células involucradas, como osteoblastos, fibroblastos o células epiteliales. Se ha investigado la biocompatibilidad en estudios *in vivo* mediante la implantación de huesos y tejidos blandos de  $ZrO_2$ , estabilizado con  $Y_2O_3$ , en el fémur de un simio (Piconi y Maccauro, 1999; Neunzehn y col., 2012). El material implantado fue evaluado después de 9 meses, los resultados no revelaron signos de toxicidad, problemas inmunológicos, ni efectos carcinogénicos.

En implantes dentales, el  $ZrO_2$  es un buen candidato, que proporciona ventajas estéticas, como el color (Catauro y col., 2007). Se ha estudiado la incorporación o modificación de la superficie del  $ZrO_2$ , proporcionando varias funciones favorables para aplicaciones biomédicas, que permiten obtener materiales como hi-

drogeles (ácido hialurónico) con  $ZrO_2$  modificado. Este material se desarrolló para su aplicación en la regeneración ósea (Bae y col., 2013). Las pruebas *in vitro* demostraron que la modificación con este tipo de hidrogel promueve la proliferación de células, por lo que representan una alternativa eficaz para la formación de hueso. Se ha estudiado mediante la simulación de las condiciones de plasma humano, para observar la reactividad de un recubrimiento vidrio-cerámico ( $ZrO_2$ ), para ello, el material se sumergió en una solución de plasma, y mediante un examen de morfología, se observó la existencia de formación de una capa superficial en el material durante su inmersión, lo cual se considera benéfico para funciones de implantes (Ferraris y col., 2000). Algunas investigaciones revelaron que la modificación de la superficie del  $ZrO_2$  puede mejorar la estabilidad de un implante óseo. En una prueba *in vivo*, realizada por Manicone y col. (2007), se realizó el reemplazo de un fémur a base de  $ZrO_2$ , mostrando una buena integración ósea. Estos implantes mostraron buenas propiedades mecánicas de tensión, desgaste, y en particular tienen una mayor resistencia a la fractura, comparados con implantes de  $TiO_2$  (Manicone y col., 2007).

Otra opción para utilizar el  $ZrO_2$  es combinarlo con hidroxiapatita, generando un sistema binario bioactivo, bioinerte, con buenas propiedades mecánicas y alta resistencia al desgaste (Bhowmick y col., 2017). La técnica de co-precipitación es ideal para sintetizar este compuesto, ya que se tiene una dispersión homogénea y permite el control de la descomposición de la hidroxiapatita. Por lo que resulta un material interesante para aplicaciones de implantes, como prótesis de hueso, principalmente.

### Prótesis dentales

Los implantes en dientes a base de  $ZrO_2$ , tienen un efecto favorable sobre los tejidos blandos, específicamente en la sustitución de molares y premolares (Nakonieczny y col., 2017); estudios *in vitro* revelaron que el implante en diente tiene buena resistencia a la fractu-

ra, debido a que la fase tetragonal del  $ZrO_2$  se encuentra parcialmente estabilizada con itrio, que le otorga resistencia a los cambios de fases (Cervantes y col., 2016; Podzorova y col., 2017; Wang y col., 2017; Penkina, 2017). La capacidad de transmitir luz y su color marfil, similar al de los dientes, hacen al  $ZrO_2$  un excelente material para restauraciones estéticas de cavidades orales, dado que muestran una alta biocompatibilidad, elevados valores de flexión y resistencia al desgaste. En estudios *in vivo*, la proliferación celular y síntesis total de proteínas en osteoblastos, fueron similares a los observados con  $ZrO_2$ , lo que revela una buena biocompatibilidad. Debido a esto, también se puede preparar como una suspensión coloidal para recubrir superficies de implantes de  $TiO_2$ . Estudios recientes han demostrado que al recubrir los implantes con  $ZrO_2$ , dopados con cobre (Cu) y plata (Ag), se disminuyen las probabilidades de una adhesión bacteriana, que conduzca a un proceso inflamatorio del tejido y rechazo del implante (Sollazzo y col., 2008; Huang y col., 2013). En implantes dentales, la saliva juega un papel importante en las propiedades del material, ya que contiene proteínas que al estar en contacto con el material puede afectar las características físico-químicas de la superficie. Se ha probado que la adhesión bacteriana se reduce al recubrir el material de  $TiO_2$  con  $ZrO_2$ , en este caso, los ensayos bacterianos se realizaron con dos tipos de bacterias *Streptococcus mitis* y *Prevotella nigrescens* (Al-Radha y col., 2012).

### Liberación de fármacos

Los sistemas de liberación de fármacos surgen como consecuencia de la imposibilidad de trasladar, de forma directa, principios activos al organismo. Estos están formados por un principio activo y un sistema transportador, que puede dirigir la liberación de un fármaco al sitio adecuado y en la cantidad conveniente. Nanopartículas de  $ZrO_2$ , con una estructura mesoporosa, han demostrado ser vehículos eficaces para medicamentos contra el cáncer, por ejemplo, la doxorubicina, que



transita en los espacios vacíos del interior de los poros, quedando las nanopartículas  $ZrO_2$  totalmente cargadas con el fármaco (Feng y col., 2017). La liberación del principio activo depende a su vez del pH, que puede ser ajustado por el  $ZrO_2$ , cuando se trata de un sistema de óxidos mixtos, como el sistema  $SiO_2-ZrO_2$ . Este sistema se ha probado para la liberación de fosfonatos, que tiene un uso en la medicina para tratar desórdenes asociados a la formación de huesos y metabolismo del calcio (Colilla y col., 2009). Además de sistemas cerámicos, se ha tratado de añadir

un compuesto orgánico a un cerámico, tal es el caso del  $ZrO_2$  y el polímero policaprolactona, mediante la técnica de sol-gel, que permite preparar nanocompuestos, donde las interacciones entre los ácidos carboxílicos del polímero y los grupos hidroxilo de la matriz inorgánica se dan mediante puentes de hidrógeno (Catauro y col., 2010; Catauro y col., 2014).

Existen diferentes patentes sobre técnicas de fabricación de materiales cerámicos a base de  $ZrO_2$ , que pueden ser utilizados para la liberación de fármacos (Tabla 2).

■ **Tabla 2. Diferentes estudios protegidos para la obtención de partículas de  $ZrO_2$  con posibles aplicaciones en liberación de fármacos.**

Table 2. Different protected studies to obtain  $ZrO_2$  particles with possible applications in drug release.

No. de patente	Año	Método de síntesis	Descripción del estudio
20060148950 A1 20060706	2006	Hidrotérmico	La materia prima se somete a un calentamiento, para formar un producto intermedio de zirconio, para después someterlo a un segundo tratamiento hidrotérmico y formar soles de $ZrO_2$ .
WO 2007071701 A1 20070628	2007	Sol-gel	A partir del precursor carbonato de zirconio y una solución de amonio, se prepara un sol a partir de agua y el precursor, después se añade una solución de amonio. El gel se seca y se le da un tratamiento de calcinación.
WO 2009085926 A2 20090709	2009	Hidrotérmico	Se obtienen partículas de $ZrO_2$ en un reactor hidrotérmico a una velocidad de 18.6 mL/min, al cual se le agrega una mezcla de acetato de zirconio, agua y acetato de itrio.
WO 2016120795 A1 20160804	2016	Sol-gel	Este método permite controlar el tamaño de poro y diámetro de las nanopartículas; dichas nanopartículas no presentan citotoxicidad.
WO 2018056849 A1 20180329	2018	Sol-gel con ultrasonido	Preparación de un sol de $ZrO_2$ , empleando como precursor zirconium (IV) n-propóxido, disuelto en propanol, con la adición de ácido acético glacial. Esta solución se expone a un campo ultrasónico, con una potencia de 60 w a 100 w y una frecuencia de 20 kHz, a una temperatura entre 10 °C y 60 °C, durante un tiempo de 25 min a 60 min.

## CONCLUSIONES

El proceso de síntesis sol-gel del dióxido de zirconio ( $ZrO_2$ ) ofrece importantes beneficios industriales, como el control de la estructura, composición y tamaño de partícula homogénea, además de bajo costo. El empleo de microondas y ultrasonido hacen más eficiente dicho proceso, al reducir tiempos de producción y modificar, de forma controlada, las características finales del producto, el cual presenta propiedades físicas, químicas, fisicoquímicas, térmicas y mecánicas, junto con su naturaleza inerte, que lo hacen adecuado en aplicaciones biomédicas, que incluyen reemplazos óseos, prótesis dentales y liberación de fármacos.

## AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen al Conacyt por la beca postdoctoral 387368, y a los proyectos: Cátedras Conacyt Innovación y Desarrollo de Textiles Técnicos Funcionales a Base de Materiales Avanzados No. 562, FOMIX, para el Fortalecimiento de las capacidades científicas y tecnológicas en el estado de Tlaxcala TLAX-2018-01-43129 Consolidación del Consorcio de Investigación y de Innovación del estado de Tlaxcala (CITLAX) Convocatoria: Fondo institucional del Fomento Regional para el Desarrollo Científico y Tecnológico y de Innovación FORDECYT 2018.

## REFERENCIAS

- Adraider, Y., Pang, Y. X., Nabhani, F., Hodgson, S. N., Sharp, M. C., and Al-Waidh, A. (2013). Fabrication of zirconium oxide coatings on stainless steel by a combined laser/sol-gel technique. *Ceramics International*. 39(8):9665-9670.
- Al-Radha, A. S. D., Dymock, D., Younes, C., and O' Sullivan, D. (2012). Surface properties of titanium and zirconia dental implant materials and their effect on bacterial adhesion. *Journal of dentistry*. 40(2):146-153.
- Amuthasurabi, M., Chandradass, J., Babuc, V. R., Sethupathi, P. B., and Martin, M. L. J. (2017). Electrical characteristics of zinc oxide thin film transistor fabricated at high temperature by RF magnetron sputtering technique. *Journal of Ceramic Processing Research*. 18(11): 815-818.
- Bae, M. S., Kim, J. E., Lee, J. B., Heo, D. N., Yang, D. H., Kim, J. H., and Kwon, I. K. (2013).  $ZrO_2$  surface chemically coated with hyaluronic acid hydrogel loading GDF-5 for osteogenesis in dentistry. *Carbohydrate polymers*. 92(1):167-175.
- Balaji, J. and Sethuraman, M. G. (2016). Studies on the effects of thiourea and its derivatives doped-Hybrid/zirconium nanocomposite based sol-gel coating for the corrosion behaviour of aluminum metal. *Progress in Organic Coatings*. 99: 463-473.
- Bang, J. H. and Suslick, K. S. (2010). Applications of ultrasound to the synthesis of nanostructured materials. *Advanced materials*. 22(10):1039-1059.
- Bangi, U. K., Park, C. S., Baek, S., and Park, H. H. (2013). Sol-gel synthesis of high surface area nanostructured zirconia powder by surface chemical modification. *Powder technology*. 239: 314-318.
- Behbahani, A., Rowshanzamir, S., and Esmaeilifar, A. (2012). Hydrothermal synthesis of zirconia nanoparticles from commercial zirconia. *Procedia Engineering*. 42:908-917.
- Bethune, D. S., Kiang, C. H., De-Vries, M. S., Gorman, G., Savoy, R., Vazquez, J., and Beyers, R. (1993). Cobalt-catalyzed growth of carbon nanotubes with single-atomic-layer walls. *Nature*. 363(6430):605-607.
- Bhowmick, A., Pramanik, N., Jana, P., Mitra, T., Gnanamani, A., Das, M., and Kundu, P. P. (2017). Development of bone-like zirconium oxide nanoceramic modified chitosan based porous nanocomposites for biomedical application. *International Journal of Biological Macromolecules*. 95: 348-356.
- Brant, K. U., Danny, A. B., Davidson, R. S., Hendrickson, M. J., Leach, J. J., and McKenzie, T. L. (2009). Method of making zirconia-containing nanoparticles. Patente WO 2009085926 A2 20090709.
- Brinker, C. J. and Scherer, G. W. (2013). *Sol-gel science: the physics and chemistry of sol-gel processing*. United States of America: Academic press. 2 Pp.
- Cabrera-López, J. J., Narváez, J. L. y Rodríguez-Páez, J. E. (2009). Síntesis de  $ZrO_2$  nanométrico utilizando precipitación controlada. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*. (47):20-28.
- Campo-Ceballos, D. A. y Rodríguez-Paez, J. E. (2010). Uso de rutas químicas para sintetizar  $ZrO_2$  tetragonal. *Revista Colombiana de Física*. 42(1):57-62.
- Campo, D. y Rodríguez, J. (2011).  $ZrO_2$  tetragonal obtenido por el método de precipitación controlada. *Dyna*. 78(165): 224-223.
- Carević, M. V., Abazović, N. D., Novaković, T. B., Pavlović, V. B., and Čomor, M. I. (2016). Zirconium dioxide nanopowders with incorporated  $Si^{4+}$  ions as efficient photocatalyst for degradation of trichlorophenol using simulated solar light. *Applied Catalysis B: Environmental*. 195: 112-120.
- Catauro, M., Bollino, F., Papale, F., Pacifico, S., Galasso, S.,

- Ferrara, C., and Mustarelli, P. (2014). Synthesis of zirconia/polyethylene glycol hybrid materials by sol-gel processing and connections between structure and release kinetic of indometacin. *Drug delivery*, 21(8):595-604.
- Catauro, M., Raucci, M. G., and Continenza, M. A. (2007). Release kinetics of ampicillin, biocompatibility tests with a fibroblast strain of a zirconia gel glass. *Letters in Drug Design & Discovery*, 4(6):453-459.
- Catauro, M., Verardi, D., Melisi, D., Belotti, F., and Mustarelli, P. (2010). Novel sol-gel organic-inorganic hybrid materials for drug delivery. *Journal of Applied Biomaterials & Biomechanics*, 8(1):42-51.
- Cervantes, A. L., Galaviz, A. A., Aceves, C. y Fonseca, C. G. (2016). Diseño, fabricación y evaluación clínica de implantes trans-endodónticos de óxido de zirconio. [En línea]. Disponible en: <http://www.reibci.org/publicados/2016/feb/1500105.pdf>. Fecha de consulta: 9 de mayo de 2018.
- Chen, Y., Lunsford, S. K., Song, Y., Ju, H., Falaras, P., Kontos, A. G., and Dionysiou, D. D. (2011). Synthesis, characterization and electrochemical properties of mesoporous zirconia nanomaterials prepared by self-assembling sol-gel method with Tween 20 as a template. *Chemical engineering journal*, 170(2-3):518-524.
- Chepurina, I., Smotraev, R., Kanibolotsky, V., and Strelko, V. (2011). Colloidal and chemical aspects of nanosized hydrated zirconium dioxide synthesized via a sol-gel process. *Journal of colloid and interface science*, 356(2):404-411.
- Colilla, M., Manzano, M., Izquierdo-Barba, I., Vallet-Regí, M., Boissière, C., and Sanchez, C. (2009). Advanced drug delivery vectors with tailored surface properties made of mesoporous binary oxides submicronic spheres. *Chemistry of Materials*, 22(5):1821-1830.
- Danilenko, I. A. (2008). Effect of temperature on the structural characteristics of zirconium dioxide nanoparticles produced under conditions of microwave treatment. *Theoretical and Experimental Chemistry*, 44(3):144-149.
- Davidson, R., Kolb, B., Anderson, D., Higgins, J., Hendrickson, M., and Brady, J. (2006). Patente USA. No. 20060148950 A1 20060706.
- Devaraju, M. K., Liu, X., Yusuke, K., Yin, S., and Sato, T. (2009). Solvothermal synthesis and characterization of ceria-zirconia mixed oxides for catalytic applications. *Nanotechnology*, 20(40):405606.
- Feng, L., Gai, S., He, F., Dai, Y., Zhong, C., Yang, P., and Lin, J. (2017). Multifunctional mesoporous ZrO<sub>2</sub> encapsulated up-conversion nanoparticles for mild NIR light activated synergistic cancer therapy. *Biomaterials*, 147:39-52.
- Ferraris, M., Verne, E., Appendino, P., Moisesescu, C., Krajewski, A., Ravaglioli, A., and Piancastelli, A. (2000). Coatings on zirconia for medical applications. *Biomaterials*, 21(8):765-773.
- Garzón, A., Aguirre, N. y Olaya, J. (2013). Estado del arte en biocompatibilidad de recubrimientos. *Visión electrónica*, 7(1):160-177.
- Gedanken, A. (2003). Sonochemistry and its application to nanochemistry. *Current science*, 85(12):1720-1722.
- Gedanken, A. (2004). Using sonochemistry for the fabrication of nanomaterials. *Ultrasonics sonochemistry*, 11(2):47-55.
- Gubanova, N. N., Kopitsa, G. P., Ezdakova, K. V., Baranchikov, A. Y., Angelov, B., Feoktystov, A., ..., and Ivanov, V. K. (2014). Structure of zirconium dioxide based porous glasses. *Journal of Surface Investigation. X-ray, Synchrotron and Neutron Techniques*, 8(5):967-975.
- Guel, M. L. A., Jiménez, L. D., and Hernández, D. A. C. (2017). Ultrasound-assisted sol-gel synthesis of ZrO<sub>2</sub>. *Ultrasonics sonochemistry*, 35:514-517.
- Hang, C., Li, Q., Gao, S., and Shang, J. K. (2011). As (III) and As (V) adsorption by hydrous zirconium oxide nanoparticles synthesized by a hydrothermal process followed with heat treatment. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, 51(1):353-361.
- Hernández-Enríquez, J. M., García-Serrano, L. A., García-Alamilla, R., Cortez-Lajas, L. A. y Cueto-Hernández, A. (2009). Síntesis, caracterización y evaluación catalítica de un ZrO<sub>2</sub> con fase monoclinica. *Superficies y vacío*, 22(2):1-9.
- Hoek, A., Gerardus, N., and Lambertus, P. (2007). Zirconium stabilised Fischer Tropsch catalyst and catalyst support. Patente USA. WO 2007071701 A1 20070628.
- Hua, Z., Wang, X. M., Xiao, P., and Shi, J. (2006). Solvent effect on microstructure of yttria-stabilized zirconia (YSZ) particles in solvothermal synthesis. *Journal of the European Ceramic Society*, 26(12):2257-2264.
- Huang, H. L., Chang, Y. Y., Weng, J. C., Chen, Y. C., Lai, C. H., and Shieh, T. M. (2013). Anti-bacterial performance of zirconia coatings on titanium implants. *Thin Solid Films*, 528:151-156.
- Jafari, M. T., Rezaei, B., and Bahrami, H. (2018). Zirconium dioxide-reduced graphene oxide nanocomposite-coated stir-bar sorptive extraction coupled with ion mobility spectrometry for determining ethion. *Talanta*, 182:285-291.
- Joo, J., Yu, T., Kim, Y. W., Park, H. M., Wu, F., Zhang, J. Z., and Hyeon, T. (2003). Multigram scale synthesis and characterization of monodisperse tetragonal zirconia nanocrystals. *Journal of the American Chemical Society*, 125(21):6553-6557.
- Kartashov, V. V., Denisova, É. I., Vlasov, A. V., Aleshin, D. K., and Blinnichev, A. A. (2010). High-strength ceramic based on zirconium dioxide: preparation and properties. *Refractories and Industrial Ceramics*, 51(4):267-269.
- Li, J., Wu, Y., Cao, J., Wei, Z., Guo, Y., Wang, Q., ..., and He, X. (2017). Excellent flexibility of high-temperature-treated SiO<sub>2</sub>-TiO<sub>2</sub> hybrid fibres and their enhanced luminescence with Eu<sup>3+</sup> doping. *Ce-*

*ramics International*. 43(15):12710-12717.

Liang, J., Deng, Z., Jiang, X., Li, F., and Li, Y. (2002). Photoluminescence of tetragonal ZrO<sub>2</sub> nanoparticles synthesized by microwave irradiation. *Inorganic chemistry*. 41(14): 3602-3604.

Liang, W. and D'Alessandro, D. M. (2013). Microwave-assisted solvothermal synthesis of zirconium oxide based metal-organic frameworks. *Chemical Communications*. 49(35): 3706-3708.

Liu, X., Huang, A., Ding, C., and Chu, P. K. (2006). Bioactivity and cytocompatibility of zirconia (ZrO<sub>2</sub>) films fabricated by cathodic arc deposition. *Biomaterials*. 27(21): 3904-3911.

Lyubushkin, R. A., Sirota, V. V., and Ivanov, O. N. (2011). Fabrication and properties of zirconium ceramic from zirconium dioxide nanopowder. *Glass and Ceramics*. 68(1-2): 61-64.

Manicone, P. F., Iommetti, P. R., and Raffaelli, L. (2007). An overview of zirconia ceramics: basic properties and clinical applications. *Journal of Dentistry*. 35(11): 819-826.

Meng, L. Y., Wang, B., Ma, M. G., and Lin, K. L. (2016). The progress of microwave-assisted hydrothermal method in the synthesis of functional nanomaterials. *Materials Today Chemistry*. 1: 63-83.

Meskin, P. E., Ivanov, V. K., Barantchikov, A. E., Churagulov, B. R., and Tretyakov, Y. D. (2006). Ultrasonically assisted hydrothermal synthesis of nanocrystalline ZrO<sub>2</sub>, TiO<sub>2</sub>, NiFe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> and Ni<sub>0.5</sub>Zn<sub>0.5</sub>Fe<sub>2</sub>O<sub>4</sub> powders. *Ultrasonics sonochemistry*. 13(1): 47-53.

Mohammadi, M. R. and Fray, D. J. (2011). Synthesis and characterisation of nanosized TiO<sub>2</sub>-ZrO<sub>2</sub> binary system prepared by an aqueous sol-gel process: Physical and sensing properties. *Sensors and Actuators B: Chemical*. 155(2): 568-576.

Nakoneczny, D. S., Ziębowicz, A., Paszenda, Z. K., and Krawczyk, C. (2017). Trends and perspectives in modification of zirconium oxide for a dental prosthetic applications—A review. *Biocybernetics and Biomedical Engineering*. 37(1): 229-245.

Narváez-Semanate, J. L., Cabrera, J. J., Vargas-Zapata, R. A. y Rodríguez-Páez, J. E. (2007). Obtención de nanopartículas de ZrO<sub>2</sub> dopado con Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> utilizando rutas químicas. *Revista Latinoamericana de Metalurgia y Materiales*. 27(2): 124-134.

Neunzehn, J., Lüttenberg, B., and Wiesmann, H. P. (2012). Investigation of biomaterials by human epithelial gingiva cells: an *in vitro* study. *Head & face medicine*. 8(1): 35.

Nikiforov, S. V., Kortov, V. S., Savushkin, D. L., Vokhmintsev, A. S., and Weinstein, I. A. (2017). Thermal quenching of luminescence in nanostructured monoclinic zirconium dioxide. *Radiation Measurements*. 106: 155-160.

Panova, T. I., Morozova, L. V., Drozdova, I. A., and Shilova, O. A. (2011). Sol-gel synthesis of solid solutions based on zirconium and hafnium dioxides. *Glass Physics and Chemistry*. 37(5): 505.

Pei, L., Xie, Y., Pei, Y., and Yuan, C. (2013). Synthesis and formation process of zirconium dioxide nanorods. *Materials Science-Poland*. 31(2): 186-192.

Penkina, T. N. (2017). Low-temperature aging of ceramic on the basis of tetragonal zirconium dioxide stabilized by cations of yttrium and ytterbium. *Inorganic Materials: Applied Research*. 8(5): 713-717.

Piconi, C. and Maccauro, G. (1999). Zirconia as a ceramic biomaterial. *Biomaterials*. 20(1): 1-25.

Podzorova, L. I., Titov, S. A., Il'icheva, A. A., Mikhailina, N. A., Pen'kova, O. I., Shvorneva, L. I., and Penkina, T. N. (2017). Low-temperature aging of ceramic on the basis of tetragonal zirconium dioxide stabilized by cations of yttrium and ytterbium. *Inorganic Materials: Applied Research*. 8(5): 713-717.

Prasad, K., Pinjari, D. V., Pandit, A. B., and Mhaske, S. T. (2011). Synthesis of zirconium dioxide by ultrasound assisted precipitation: effect of calcination temperature. *Ultrasonics Sonochemistry*. 18(5): 1128-1137.

Przemyslaw, J., Jedrzejczyk, R. J., Chlebda, D., and Dziedzicka, A. (2018). Method of preparing a layer of zirconium (iv) oxide as a catalytic carrier on a metallic substrate. Patente WO 2018056849 A1 20180329.

Sahoo, T. R., Manoharan, S. S., Lim, S. H., and Salamanca-Riba, L. G. (2008). Structural and magnetic properties of cubic zirconia/Co composites synthesized by microwave route. *Synthesis and Reactivity in Inorganic, Metal-Organic and Nano-Metal Chemistry*. 38(3): 280-283.

Shevchenko, A. V., Lashneva, V. V., Ruban, A. K., Tsukrenko, V. V., and Dudnik, E. V. (2016). Synthesis and Study of high-purity nanocrystalline powder of a solid solution of CeO<sub>2</sub> and Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub> in zirconium dioxide. *Powder Metallurgy and Metal Ceramics*. 54(9-10): 548-553.

Shukla, S., Seal, S., Vij, R., and Bandyopadhyay, S. (2002). Effect of HPC and water concentration on the evolution of size, aggregation and crystallization of sol-gel nano zirconia. *Journal of Nanoparticle Research*. 4(6): 553-559.

Siddiquey, I. A., Furusawa, T., Sato, M., Bahadur, N. M., Uddin, M. N., and Suzuki, N. (2011). A rapid method for the preparation of silica-coated ZrO<sub>2</sub> nanoparticles by microwave irradiation. *Ceramics International*. 37(6): 1755-1760.

Sollazzo, V., Pezzetti, F., Scarano, A., Piattelli, A., Bignozzi, C. A., Massari, L., ..., and Carinci, F. (2008). Zirconium oxide coating improves implant osseointegration *in vivo*. *Dental Materials*. 24(3): 357-361.

Sponchia, G., Benedetti, A., and Riello, P. (2016). Totally-mesoporous zirconia nanoparticles, use and method for producing thereof. Patente WO 2016120795 A1 20160804.

Strizhak, P. E., Tripol'skii, A. I., Gurnik, T. N., Tuzikov, F. V., Moroz, É. M., Konstantinova, T. E., ..., and Danilenko, I. A.



(2008). Effect of temperature on the structural characteristics of zirconium dioxide nanoparticles produced under conditions of microwave treatment. *Theoretical and Experimental Chemistry*. 44(3):144-149.

Teymourian, H., Salimi, A., Firoozi, S., Korani, A., and Soltanian, S. (2014). One-pot hydrothermal synthesis of zirconium dioxide nanoparticles decorated reduced graphene oxide composite as high performance electrochemical sensing and biosensing platform. *Electrochimica Acta*. 143:196-206.

Tonto, P., Mekasuwandumrong, O., Phatanasri, S., Pavarajarn, V., and Praserttham, P. (2008). Preparation of ZnO<sub>2</sub> nanorod by solvothermal reaction of zinc acetate in various alcohols. *Ceramics International*. 34(1):57-62.

Vanetsev, A. S., Ivanov, V. K., Kolen'ko, Y. V., Oleinikov, N. N., Murav'eva, G. P., and Tret'yakov, Y. D. (2002). Synthesis of spherical oxide particles in microwave hydrolysis of Zr (IV), Ce (IV), and Ni (II) salt solutions. *Doklady Chemistry*. 385 (1-3):175-177.

Volpato, C. Á. M., Altoé-Garbelotto, L. G. D., Fredel, M. C., and Bondioli, F. (2011). Application of zirconia in dentistry: biological, mechanical and optical considerations. In *Advances in ceramics-electric and magnetic ceramics, bioceramics, ceramics and environment*. [En línea]. Disponible en: <https://www.intechopen.com/books/advances-in-ceramics-electric-and-magnetic-ceramics-bioceramics-ceramics-and-environment/application-of-zirconia-in-dentistry-biological-mechanical-and-optical-considerations/>. Fecha de consulta: 11 de mayo de 2018.

Wan, C., Lu, Y., Sun, Q., and Li, J. (2014). Hydrothermal synthesis of zirconium dioxide coating on the surface of wood with improved UV resistance. *Applied Surface Science*. 321:38-42.

Wang, X. M., Lorimer, G., and Xiao, P. (2005). Solvothermal synthesis and processing of yttria-stabilized zirconia nanopowder. *Journal of the American Ceramic Society*. 88(4): 809-816.

Wang, J., Yin, W., He, X., Wang, Q., Guo, M., and Chen, S. (2016). Good biocompatibility and sintering properties of zirconia nanoparticles synthesized via vapor-phase hydrolysis. *Scientific Reports*. 6:35020.

Wang, T., Yu, Q., Kong, J., and Wong, C. (2017). Synthesis and heat-insulating properties of yttria-stabilized ZrO<sub>2</sub> hollow fibers derived from a ceiba template. *Ceramics International*. 43(12):9296-9302.

Ward, D. A. and Ko, E. I. (1993). Synthesis and structural transformation of zirconia aerogels. *Chemistry of Materials*. 5(7):956-969.

Wu, J., Wang, X., Wang, C., Wei, X., and Quan, R. (2017). Regeneration of HA coating on porous ZrO<sub>2</sub> gradient bioceramics. *Transactions of the Indian Ceramic Society*. 76(4): 252-257.

Zhang, G. L., Gao, X. M., and Xu, X. D. (2013). Microwave-

assisted synthesis of nanocrystalline zirconium dioxide using an ionic liquid. *Applied Mechanics and Materials*. 271: 255-258.

Zhang, P., Yan, S., Li, S., Geng, Y., and Chen, W. (2018). Ceramic coatings formed on oxidation the surface in aluminate of ZrH<sub>1.8</sub> system by micro-arc. In Y. Han (Ed.), *Advances in Energy and Environmental Materials: Proceedings of Chinese Materials Conference* (pp.179). China: Springer.

Zhao, J., Fan, W., Wu, D., and Sun, Y. (2000). Synthesis of highly stabilized zirconia sols from zirconium n-propoxidediglycol system. *Journal of Non-Crystalline Solids*. 261(1-3): 15-20.

Zhu, X. H. and Hang, Q. M. (2013). Microscopical and physical characterization of microwave and microwave-hydrothermal synthesis products. *Micron*. 44: 21-44.

Zinatloo-Ajabshir, S. and Salavati-Niasari, M. (2016). Facile route to synthesize zirconium dioxide (ZrO<sub>2</sub>) nanostructures: structural, optical and photocatalytic studies. *Journal of Molecular Liquids*. 216:545-551.