

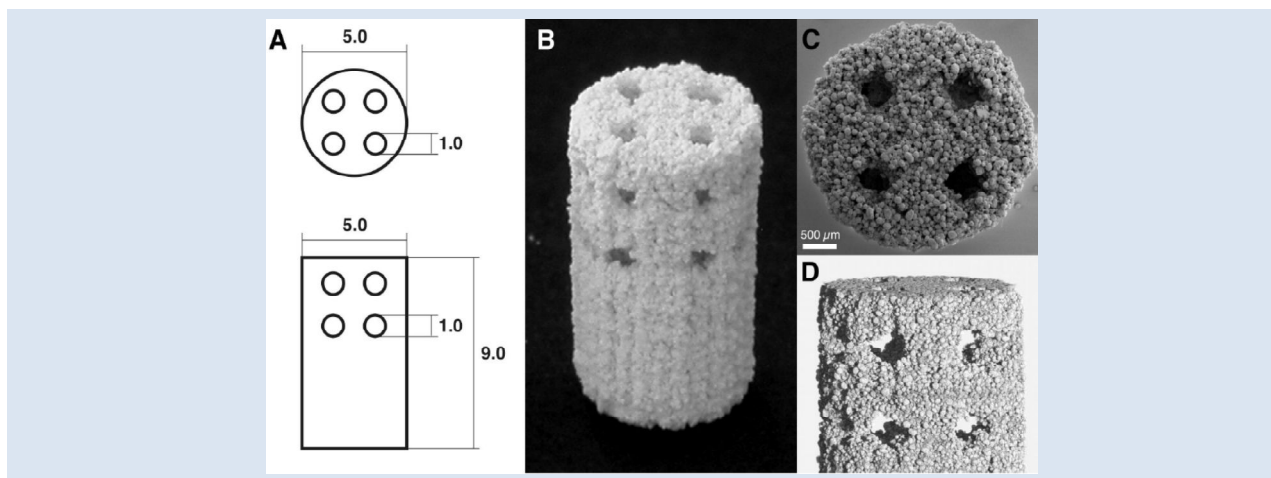
FABRICACIÓN DE ANDAMIOS DE HIDROXIAPATITA POR IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL

Alejandro C. Rios¹, Dachamir Hotza^{2*}, Gean V. Salmoria¹, Márcio C. Fredel¹

1: Departamento de Engenharia Mecânica, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brasil.

2: Departamento de Engenharia Química, Universidade Federal de Santa Catarina, 88040-900 Florianópolis, SC, Brasil.

*e-mail: dhotza@gmail.com



RESUMEN

Prototipaje rápido es un conjunto de tecnologías para la reproducción física capa a capa de prototipos y piezas personalizadas. Entre ellas, la técnica de impresión tridimensional (3DP) puede ser empleada para la fabricación de andamios de biomateriales usados en la ingeniería de tejidos. Dentro de las cerámicas utilizadas se encuentra la hidroxiapatita, principal componente inorgánico del hueso de los vertebrados. La 3DP requiere de un polvo y un líquido aglutinante que servirá como unión entre las partículas; además los parámetros de proceso deben ser optimizados. En particular para los andamios de hidroxiapatita esas piezas deben tener una elevada porosidad (40-80%). Esta revisión bibliográfica es diseñada para describir detalles de la fabricación de piezas biocerámicas por 3DP.

Palabras Claves: Prototipaje rápido, impresión tridimensional, biomateriales, hidroxiapatita.

MANUFACTURING OF HYDROXYAPATITE SCAFFOLDS BY THREE-DIMENSIONAL PRINTING

ABSTRACT

Rapid Prototyping is a set of technologies for the physical reproduction layer by layer of prototypes and customized parts. Among them, three-dimensional printing (3DP) can be used for the manufacture of scaffolds of biomaterials used in tissue engineering. Within the ceramic materials hydroxyapatite, the main inorganic component of bone of vertebrates, is commonly employed. The technique of 3DP requires a powder and a liquid binder which serves as a bond between the particles; the process parameters must be optimized as well. Particularly hydroxyapatite scaffolds should have high porosity (40-80%). This literature review is designed to describe details in the manufacture of bioceramics by 3DP.

Keywords: Rapid prototyping, three-dimensional printing, biomaterials, hydroxyapatite.

1. INTRODUCCIÓN

Perdida de órganos y tejidos, producidos como un resultado de alguna enfermedad o resultado de un accidente, es un problema para la salud humana, que representó en los Estados Unidos un gasto alrededor de \$2.600 mil millones en el 2010, monto 10 veces mayor que \$256 mil millones gastados en 1980 [1]. Los tratamientos incluyen trasplantes (humanos o xenotrasplantes), reconstrucción quirúrgica, prótesis artificiales, dispositivos mecánicos, y en muchos casos, terapia con medicamentos. Sin embargo, daños importantes en los tejidos u órganos no podrían ser reparados, ni recuperados satisfactoriamente usando estos métodos [2].

En 1993, Langer y Vacanti [3] definieron ingeniería de tejidos como “Un campo interdisciplinario en donde se aplican los principios de ciencias de ingeniería y de la vida hacia el desarrollo de sustitutos biológicos que restauran, mantienen o mejoran la función del tejido u órgano”. La ingeniería de tejidos emergió como un nuevo campo que envuelve la combinación de células, andamios y agentes bioactivos para fabricar nuevos tejidos funcionales en remplazo a los tejidos dañificados [4].

Un buen diseño tridimensional de los andamios es uno de los parámetros fundamentales que servirá de guía, en la formación de nuevos tejidos. Por otro lado, los andamios deben cumplir características de biocompatibilidad; interacción superficial con las células; control de biodegradabilidad; y adecuadas propiedades mecánicas [5]. Muchas técnicas han sido desarrolladas para fabricar andamios tridimensionales, pero ninguna imita la estructura de la matriz extracelular adecuadamente [6–9].

Prototipaje Rápido (PR) es el nombre que recibe un conjunto de tecnologías en la reproducción física capa a capa de prototipos y piezas personalizadas. La reproducción física capa a capa ofrece una gran libertad de formas, difíciles o imposibles de ser obtenidas por tecnologías industriales establecidas. Entre ellas, la técnica de impresión tridimensional (*3D printing* o *3DP*) puede ser empleada para la fabricación de andamios, que pueden ser usados en la ingeniería de tejidos [10].

Dentro del área de ingeniería de tejido óseo, generalmente se requiere un injerto o un sustituto de hueso para ayudar o completar la reparación de una deficiencia esquelética debida a traumas, tumores o

desarrollo anormal, y así restaurar la función normal del tejido. Los biomateriales pueden utilizarse como sustitutos del injerto de hueso autógeno.

Dentro de las cerámicas utilizadas se encuentra la hidroxiapatita (HA), $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$, principal componente inorgánico del hueso de los vertebrados; también encontrada en la dentina y el esmalte dental, la cual puede ser obtenida sintéticamente [11,12]. La biocompatibilidad de la HA sintética ha sido sugerida no solo por su composición sino por los resultados obtenidos en su implantación *in vivo*, los cuales han demostrado ausencia de toxicidad local o sistémica, sin provocar inflamación o respuesta a un cuerpo extraño [13,14].

La técnica de impresión tridimensional requiere de un polvo y un líquido aglutinante que servirá como unión entre las partículas. Además los parámetros de proceso deben ser optimizados. En particular para los andamios de hidroxiapatita esas piezas deben tener una elevada porosidad (40-80%). Esta revisión es diseñada para revelar detalles de la fabricación de piezas biocerámicas por 3DP.

2. IMPRESIÓN TRIDIMENSIONAL

La técnica de impresión tridimensional se muestra detalladamente en la Figura 1 [15]. En el paso 1, el rodillo con rotación en sentido anti-horario tiene una dirección de izquierda a derecha dispersando el polvo de la caja alimentadora llevándola hacia la caja de construcción. En el paso 2, es creada una fina y homogénea capa de polvo dejada por el rodillo, en donde la cabeza de impresión se posiciona. En el paso 3, la cabeza de impresión pulveriza el líquido aglutinante en pequeñas gotas realizando la impresión de la primera capa de polvo, generando pequeños cráteres debido al impacto balístico. Finalmente, en el paso 4, las gotas del aglutinador humedecen las partículas adyacentes generando una dureza local para formar pequeñas piezas sólidas. Esos pasos son repetitivos hasta la impresión de la última capa de la pieza. Finalizado el proceso de fabricación, ocurre el post-procesamiento que consiste en retirar la pieza sumergida del mar de polvo; la extracción del polvo excedente que no pertenece a la pieza; y la infiltración de una resina. El transporte de la pieza al horno para ganar resistencia mecánica sería el paso 5. Ese último procedimiento debe ser realizado cuidadosamente para no dañar su estructura interna o externa.

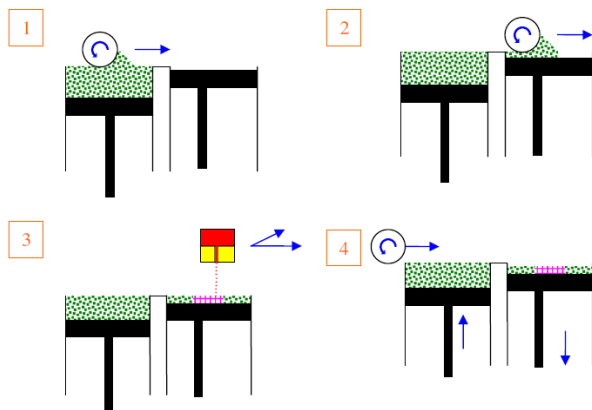


Figura 1. Pasos de fabricación de 3DP basado en polvo [15].

En todas las etapas descritas son necesarias determinadas propiedades físico-químicas del polvo y del líquido aglutinante, que son presentadas y discutidas a continuación. La fluidez del polvo se vuelve importante en dos pasos de la fabricación, en el depósito de la fina y homogénea capa de polvo y en el retiro del polvo que no aglutinó y quedó dentro de las cavidades de la pieza compleja (Pasos 1 y 5). En esos dos aspectos una alta fluidez es deseada.

Se sabe que la fluidez depende del tamaño y de la morfología de la partícula: cuanto menor es el tamaño de la partícula, menor es la fluidez [16,17]. El ensayo para calcular este parámetro es conocido como anillo de corte, donde la fluidez se expresa por el factor de flujo (ff). De acuerdo con la literatura [18,19], ff es definido por una razón entre la tensión de la consolidación y la tensión de compresión. Schulze et al. proponen la siguiente clasificación para diferentes rangos de fluidez: $ff > 10$: libre fluidez, $4 < ff < 10$: fácil fluidez, $2 < ff < 4$: cohesivo, $1 < ff < 2$: muy cohesivo, $ff < 1$: no fluye. La Figura 2 muestra un diagrama de la posible fluidez que puede tener un polvo.

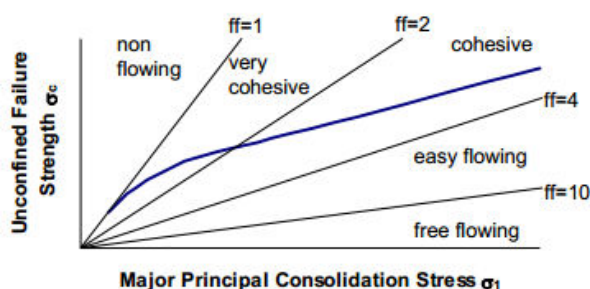


Figura 2. Factores de flujo del polvo [18].

Otro factor importante es la estabilidad del polvo con el líquido aglutinante y con la reimpresión. Como las gotas del líquido aglutinante impactan la capa del polvo llevando una cierta energía cinética, ellas podrían generar un disturbio negativo (paso 3). Por otro lado, en el momento de la reimpresión fuerzas cortantes se producirán en la capa recién impresa pudiendo generar un desplazamiento de los pequeños sólidos producidos, dando como producto final una pieza sin armonía estética. El posible daño balístico y los efectos negativos en la reimpresión pueden ser reducidos aumentando las fuerzas cohesivas en la capa de polvo; por ejemplo, colocando una pequeña cantidad de humedad o aumentando la densidad de empaquetamiento del lecho de polvo. En la Figura 3 se puede mostrar la diferencia entre un polvo sin y con fuerzas cohesivas [20]. En el paso 4, la reactividad del polvo con el líquido aglutinante juega un rol importante en la fabricación de piezas por 3DP. En el caso A, el polvo se desagrega en mayor proporción al someterse a esfuerzos por impactos; en el caso B, el polvo con mayor cohesión causa un efecto menos pronunciado con respecto a la desagregación.

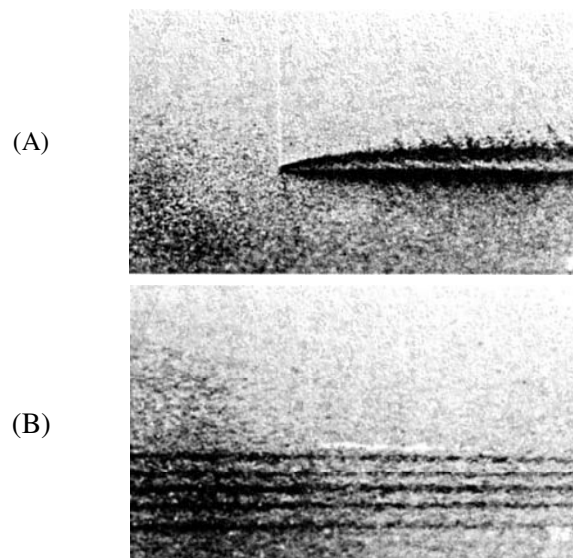


Figura 3. Impacto balístico: (A) dentro de un polvo suelto; (B) con un polvo con mayor fuerza cohesiva [20].

3. BIOCERÁMICAS DE HIDROXIAPATITA FABRICADAS POR 3DP

En esta revisión se describen los pasos a seguir para la fabricación de andamios o piezas de biocerámicas como por ejemplo la hidroxiapatita (HA) por el

método de 3DP y los mecanismos usados para la unión de las partículas en la creación de los andamios. El uso de solventes orgánicos como líquidos aglutinantes pueden afectar los componentes plásticos de la impresora como el cabezote de impresión o los tubos de suministro [21,22].

Muchos investigadores han buscado los parámetros adecuados en la fabricación de piezas por el método de 3DP. Diferentes rutas de procesamiento de andamios con HA por la técnica de prototipaje rápido con el equipo de 3DP han sido investigadas, como se discute en los párrafos siguientes.

El tamaño mínimo de los poros en andamios debe ser de 100 μm , debido a la migración y transporte de las células [23]. Sin embargo, tamaño de poros entre 300 μm a 500 μm son recomendados para una buena vascularización y además para aumentar la formación del hueso y de los capilares. Por lo tanto, la medición de los poros resulta de gran importancia en esta área de investigación. Para medir los poros son normalmente empleados el método de Arquímedes, la intrusión de mercurio, y las técnicas de procesamiento de imágenes por microtomografía computarizada por rayos X (μCT) y microscopía electrónica de barrido (SEM, *scanning electronic microscopy*) [24].

Roy et al. [22] usaron el método de fabricación de 3DP, a partir de hidroxiapatita (HA) en polvo como materia prima, con características esféricas y tamaño medio de 40 μm (Dentsply Friadent Ceramed Dental, USA). Como líquido aglutinante se usó 25% v/v ácido poliacrílico (PAA; Acumer 1510, Rohm and Haas, USA), con 0,5% v/v glicerina (EMD Chemicals, USA) y 74,5% v/v agua purificada. En la Figura 4 se muestran los andamios fabricados con canales axiales y radiales. Los andamios fueron tratados térmicamente para retirar el PAA y sinterizados a 1400°C por 2 h. La masa media, diámetro y altura no tuvieron cambios significativos después de la sinterización. Por porosimetría por mercurio se determinó el tamaño medio (15 μm) y el volumen de los poros (45%). El análisis de rayos X indicó que los andamios tenían 100% de HA, sin fase amorfa, impurezas, o descomposición después de la sinterización.

Seitz et al. [25] usaron la técnica de 3DP para fabricar varios tipos de andamios de HA. Los andamios fueron sinterizados por 2 h a 1250°C. La primera pieza fue un cilindro con diámetro de 15

mm y altura de 30 mm, fabricada para realizar ensayos mecánicos. La segunda pieza fue también cilíndrica diámetro de 11 mm y altura de 11,25 mm) con canales estructurales regulares sección cuadrada (0,75 $\times$ 0,75 mm^2). Este andamio fue fabricado para probar la habilidad del equipo en construir pequeños canales internos. El tamaño del canal es un factor importante en el crecimiento óseo. Canales mayores facilitan la proliferación de las células. Una tercera estructura de espesor de pared de 0,4 mm fue diseñado para testar la resolución estructural del proceso de impresión. Este último ensayo fue debido a que el hueso esponjoso tiene una fina microestructura. En la Figura 5 se muestra el cilindro sólido usado para ensayos mecánicos; y en la Figura 6, el andamio con canales cuadrados. El material usado fue gránulos de hidroxiapatita (HA) con polímeros aditivos V5.2 and V12 (Friedrich-Baur-Institut, Alemania), producidos por la técnica de atomizado a seco. Como líquido aglutinante fue usado Schelofix (Friedrich-Baur-Institut, Alemania) disuelto en agua (10 y 14% en masa). La red sinterizada de espesor de 330 $\pm$ 26 μm y la micrografía por SEM de la superficie de la parte sinterizada es presentada en la Figura 7; y la Figura 8 muestra la estructura porosa del material. El tamaño de los poros está en el rango de 10 a 30 μm . Para estudiar la nanoporosidad, Fierz et al. [26] usaron la técnica de μCT con andamios fabricados con la misma materia prima que Seitz et al. [25].

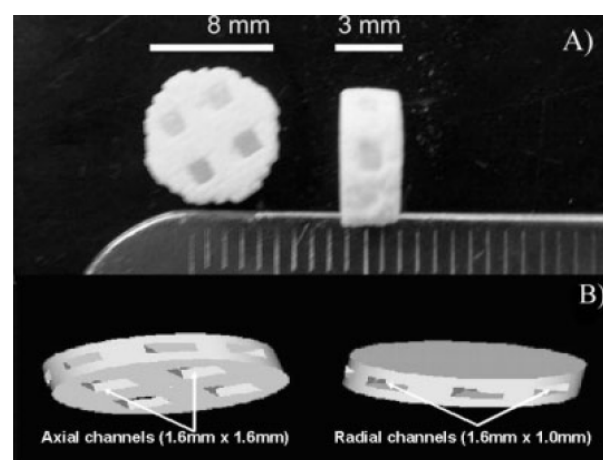


Figura 4. Andamios de HA: (A) diámetro y altura de los andamios; (B) tamaño de los canales [22].

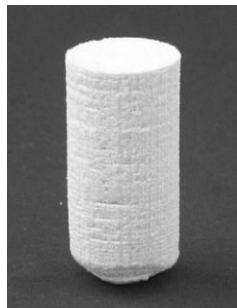


Figura 5. Cilindro sólido de HA sinterizado para ensayos de compresión con diámetro de 11,5 mm [25].

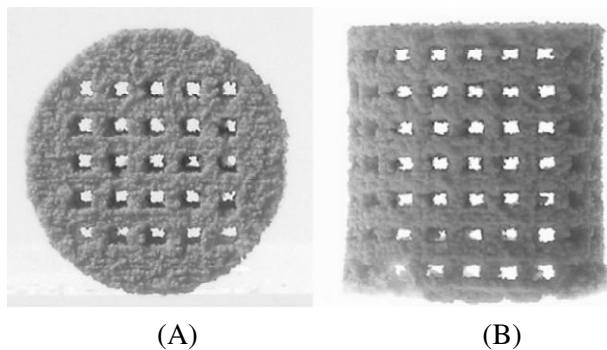


Figura 6. Andamio sinterizado con diámetro de 7,8 mm: (A) superior; (B) lateral. La dimensión de los canales fue de $447 \pm 37 \mu\text{m}$ en la dirección z, y $569 \pm 33 \mu\text{m}$ en la dirección x. [26]

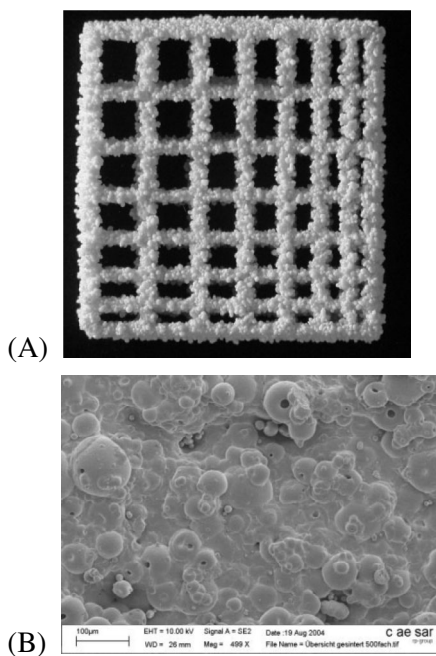


Figura 7. Andamio de HA hecho por 3DP: (A) Red de espesor de $330 \mu\text{m}$. Dimensión de la pieza $7,8 \times 7,8 \text{ mm}^2$; (B) Imagen SEM de la superficie de la parte sinterizada [26].

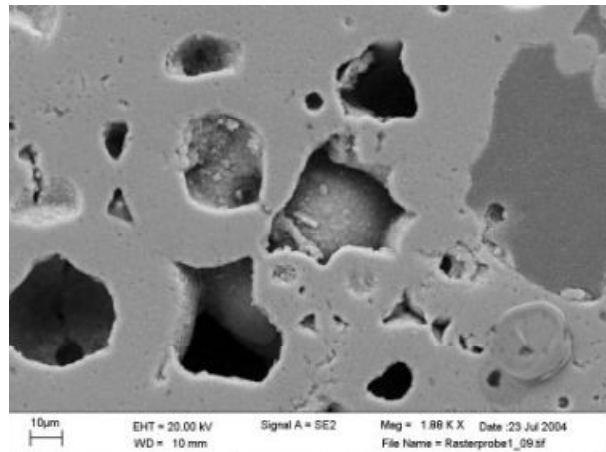


Figura 8. Sección transversal de la estructura porosa de HA sinterizada. [26]

Un estudio para optimizar el diseño de los andamios con relación a la proliferación de las células dentro de la estructura interna del andamio fue realizado por Leukers et al. [27]. El proceso de impresión 3D fue realizada utilizando gránulos de hidroxiapatita (HA) con un aditivo polimérico, para mejorar la fluidez. El líquido aglutinante usado (Schelofix) consiste de una solución polimérica en agua (Instituto Friedrich-Baur, Alemania). Al tratamiento térmico para la remoción del polímero aglutinante, se siguió la sinterización a 1300°C por 2 h, para aumento de la resistencia. En la Figura 9 se muestra el andamio impreso con un tamaño de poros cerca a $500 \mu\text{m}$. En el mismo año, los autores [28] fabricaron andamios personalizados de HA, Figura 10, por la misma técnica usada anteriormente, con el objetivo principal de evaluar la biocompatibilidad de los andamios con pruebas *in vitro*.

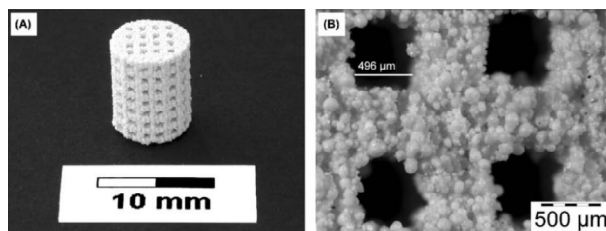


Figura 9. Andamios de HA con canales interconectados impreso por 3DP: (A) estructura completa; (B) detalles de la estructura con canales interconectados con diámetro próximo a $500 \mu\text{m}$ [27].



Figura 10. Andamio de HA después de sinterizado [28].

Prototipaje rápido, en general, y 3DP, en especial, permiten generar complejos andamios cerámicos porosos directamente del polvo. Poros con diámetros entre 100 y 500 μm son el pre-requisito para vascularización que es la entrega de nutrientes y oxígeno a las células, porque el transporte por difusión simple es ineficiente. Para determinar la porosidad con una alta confiabilidad, Irsen et al. [24] utilizaron la técnica de microtomografía vía radiación sincrotrón (SR μ CT). Los gránulos de hidroxiapatita por atomización a seco (V12) con tamaño medio de 52 μm fueron escogidos para este estudio, los cuales fueron agregados con un líquido aglutinante (Schelofix 3DP). Después de obtener los andamios un grupo fue sinterizado a 1250°C por 3 h y el otro grupo fue infiltrado por un cianoacrilato (CA) grado médico (DYMAX Cure Medi 222). En la Figura 11 se muestra el diseño en CAD, una foto del andamio terminado, una imagen de la superficie por SEM y la representación por la técnica de SR μ CT. El andamio consiste de una mitad sólida y otra con canales interconectados. La parte sólida debe dar información acerca del micro y nanoporosidad de los andamios.

Irsen et al. [29] modificaron un atomizador comercial por lecho fluidizado para fabricar gránulos de HA a escala de laboratorio, a partir de una suspensión acuosa del polvo. Algunas dificultades en ese proceso se mencionan a continuación: HA para propósito médico es muy cara; una máquina necesita como mínimo 500 ml; y los productos comerciales de hidroxiapatita no son óptimos para interacción con el líquido aglutinante usado por el proceso de 3DP. Como aditivos fueron usados polietilenglicol (PEG 20.000, Merck) y un dispersante comercial (DP75, Zschimmer & Schwarz). La suspensión atomizada tenía (en masa): 41% HA en masa, 2% PEG 20.000 en masa y 2%

DP75 en masa. Los gránulos atomizados presentaron una dispersión trimodal (Q10 = 18 μm , Q50 = 69 μm , Q90 = 174 μm), la cual, según Sachs et al. [30] daría buenos resultados en la fabricación de andamios por la técnica de prototipaje rápido por 3DP. La Figura 12 muestra una micrografía de los gránulos obtenidos después de la atomización. El líquido aglutinante usado fue una solución acuosa con 5% en masa de PVA (polivinil alcohol, Mowiol, Sigma).

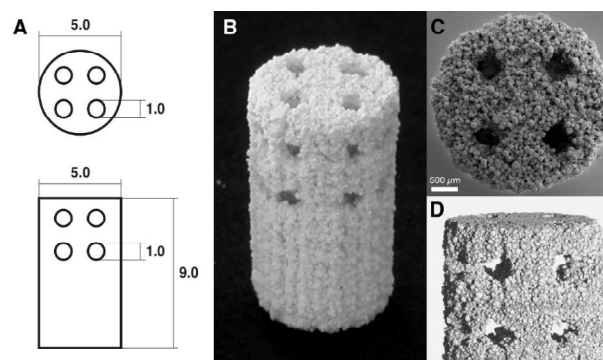


Figura 11. Andamios de HA: (A) representación por CAD (medidas en mm); (B) después de la impresión por 3DP; (C) imagen por SEM de la superficie (vista superior); (D) representación de los datos por SR μ CT [24].

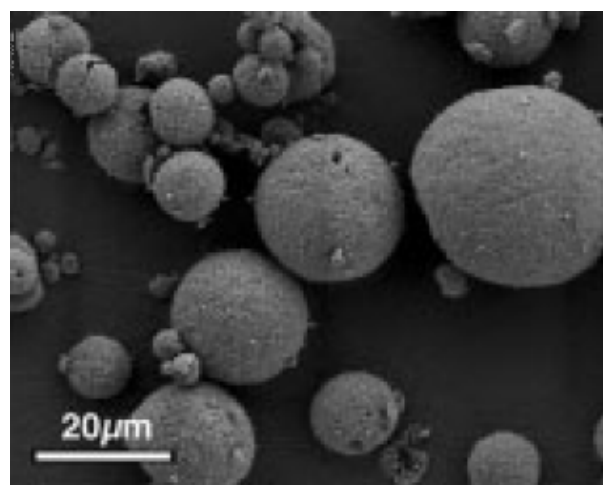


Figura 12. Gránulos de HA procesado por atomización [30].

Un estudio del pre-recubrimiento de la HA usando aditivos poliméricos aglutinantes para obtener gránulos vía atomizado a seco fue realizado por Chumnanklang et al. [31]. Ese estudio fue realizado

para variar las concentraciones del líquido aglutinante polimérico en la mezcla (maltodextrina, Shandong Duqui, China) con un tamaño medio de 90-100 μm . Por otro lado, la HA (Taihei, Japan) poseía un tamaño medio de 3-5 μm . En la Tabla 1 se observan las proporciones HA/maltodextrina usadas para esta investigación. La mezcla fue molida por 12 h. El tamaño de las muestras fue de 80 mm $\times$ 10 mm $\times$ 4 mm usando un espesor de 0,175 mm. Después de acabada la impresión, las muestras fueron dejadas por 2 h antes de ser retiradas y secadas por 24 h. Luego de retirar el polvo restante con aire soplado, fueron llevadas a sinterizar a 1300°C por 3 h sin atmosfera controlada. Todas las formulaciones mostradas en la Tabla 1 fueron exitosas, sin deslizamiento entre las capas. Sin embargo, la formulación 1 no fue suficientemente resistente para retirarla de la máquina de impresión. En la Tabla 2 se presentan los tamaños medios de todas las formulaciones.

Tabla 1. Formulación de materiales para 3DP de HA [31].

Formulación	HA:Maltodextrina (v/v)	Maltodextrina:Agua (v/v)
1	5,36	1,59
2	2,39	6,33
3	1,79	7,12
4	1,07	10,13
5	1,07	13,24

Tabla 2. Tamaño medio de las partículas y características de impresión 3D [31].

Formulación	Tamaño de la partícula pre- recubierta (μm)	Imprimible
1	38	Si
2	65	Si
3	67	Si
4	79	Si
5	83	Si

Después del pre-recubrimiento las partículas de hidroxiapatita cambian a una morfología esférica, como se muestra en la Figura 13. La concentración de maltodextrina y la resistencia de las muestras a

verde y sinterizadas fueron incrementadas proporcionalmente. La Figura 14 muestra detalles de las partículas de HA después de la sinterización.

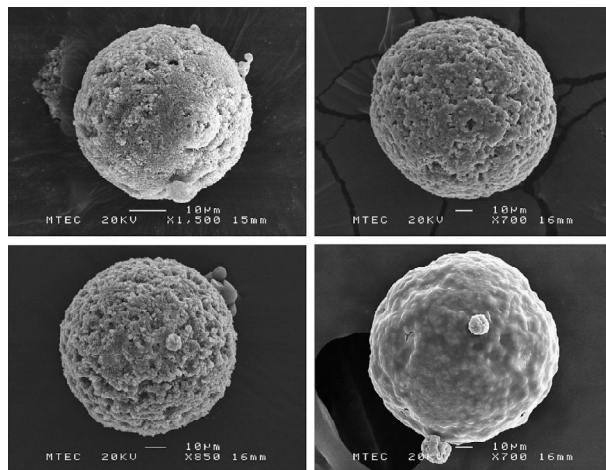


Figura 13. Gránulos de HA después de la atomización [31].

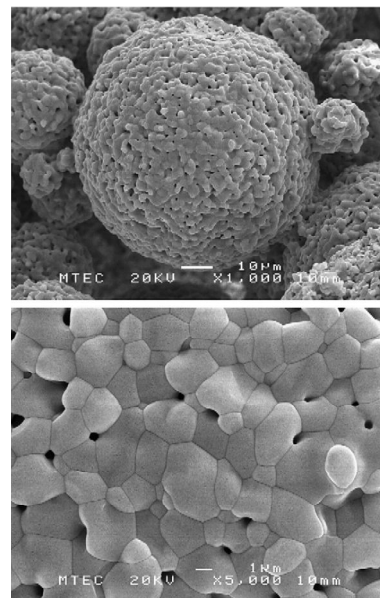


Figura 14. Detalles de un gránulo de hidroxiapatita después de la sinterización [31].

Andamios de HA con una porosidad multimodal usada para pruebas de vascularización fueron preparados por impresión tridimensional por Will et al. [32]. En la construcción de los andamios fue usada una mezcla de partículas gruesas (C, tamaño medio de 50 μm , producto de una atomización) y finas (F, tamaño medio de 4 μm). En la Tabla 3 se observa la composición del líquido aglutinante. Se usaron 6 concentraciones diferentes con las

siguientes razones C/F (en masa): 85/15, 75/25, 60/40, 40/60, 25/75, 0/100. Cada una de las 6 mezclas de polvo fue homogenizada con 15% en masa (relacionado a la cantidad total de HA) de un polisacárido utilizado como agente aglutinante (ZP 14, Z-Corporation, USA). En la Figura 15, se observa una micrografía por SEM del polvo mezclado con el aglutinante. Los andamios fueron fabricados en forma cilíndrica con diámetro de 9 mm y altura de 7 mm, como muestra la Figura 16. Para retirar el aglutinante fueron tratados térmicamente a 600°C (1°C/min) y después sinterizados a 1250°C (3 °C/min).

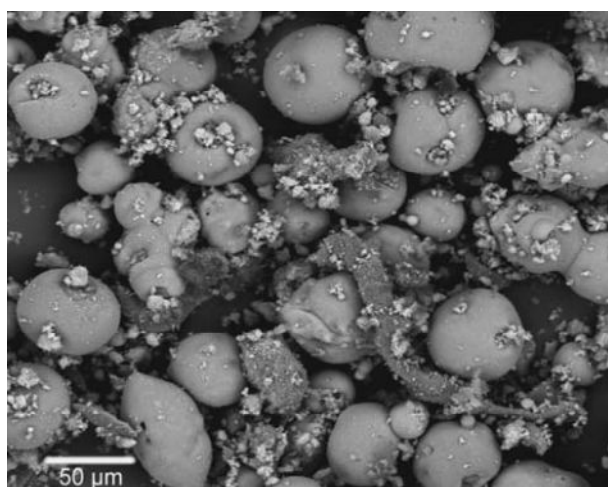


Figura 15. Mezcla molida de C/F 60/40 + 15% en masa de aglutinante [32].

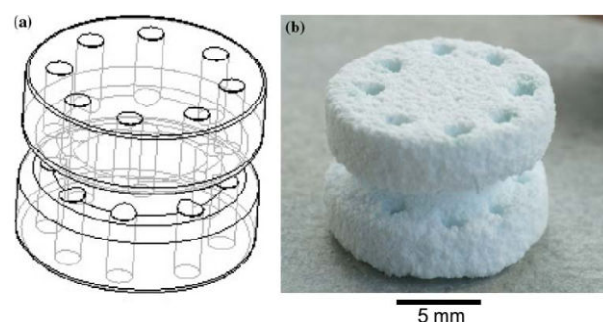


Figura 16. Andamios de HA: (A) diseño CAD; (B) impreso y sinterizado (CF-75/25) [32].

Las muestras producidas por Chumnanklang et al. [31] fueron pobres en relación a las propiedades mecánicas. Por tal motivo, Suwanprateeb et al. [33] adicionaron a las muestras una resina (bis-GMA), la cual es un líquido de baja volatilidad que penetra a través de la muestra, transformándola en un sólido

rígido por acción de la polimerización. La muestra con la hidroxiapatita a verde designada HA-g, $80 \times 10 \times 4 \text{ mm}^3$ fue impresa con una fina capa de 0,175 mm (Figura 17). Después fueron dejadas por 2 h en la máquina y secadas por 24 h. Las muestras con hidroxiapatita sinterizada (designada HA-s) fueron llevadas a 1300°C por 3 h con atmosfera normal. En la Figura 18 se muestra la comparación de los módulos de flexión de las piezas formadas por 3DP.

Tabla 3. Composición del líquido aglutinante [32].

Contenido (% en masa)	Compuesto	Observación	Proveedor
94,5	Agua	2 veces destilada	-
2,5	Glicerina	Anidro, P.A.	Merck, Alemania
1,0	Polietileno Glicol	PEG 300	Sigma- Aldrich, Alemania
1,0	PAG éter de alcohol graso	Propetal 160	Zschimmer & Schwarz, Alemania
0,5	Polivinil alcohol (PVA)	Mowiol 4-88	Specialties Europe, Alemania
0,5	Sorbato de potasio	P.A.	Fluka Chemie, Suiza

Andamios personalizados fueran producidos por 3DP a partir de gránulos fabricados por la empresa Bio-cer (Bayreuth, Alemania) por atomización, por Becker et al. [34]. Además de eso, fabricaron andamios de HA bovino, realizando comparaciones con ensayos in vitro y osteoinductividad. fue usado como líquido aglutinante la dextrina (20% en masa) y la sacarosa (2,5% en masa). El espesor de la capa de impresión fue de 0,25 mm. Los andamios fueron sinterizados a 1250°C por 2 h. En la Figura 19 es mostrado el andamio con características especiales con un canal central grande y con poros pequeños. La dimensión externa es de $12,75 \times 12,75 \times 24,75 \text{ mm}^3$ con poros internos de 0,75 mm. Por otro lado, Warnke et al. [35] usó la misma técnica para la realización de andamios de HA y fosfato tricálcico (TCP). En la Figura 20 se muestra los andamios tridimensionales diseñados como cubos de $5 \times 5 \times 5 \text{ mm}^3$ luego de terminar la impresión fueron

esterilizados en autoclave. Szucs et al. [36] fabricó andamios de fosfato di-calcio anhidro (DCPA) por 3DP. Para incrementar las propiedades mecánicas y obtener compuestos de HA y β -TCP, los andamios fueron sinterizados.



Figura 17. Muestra de HA impregnada con bis-GMA [33].

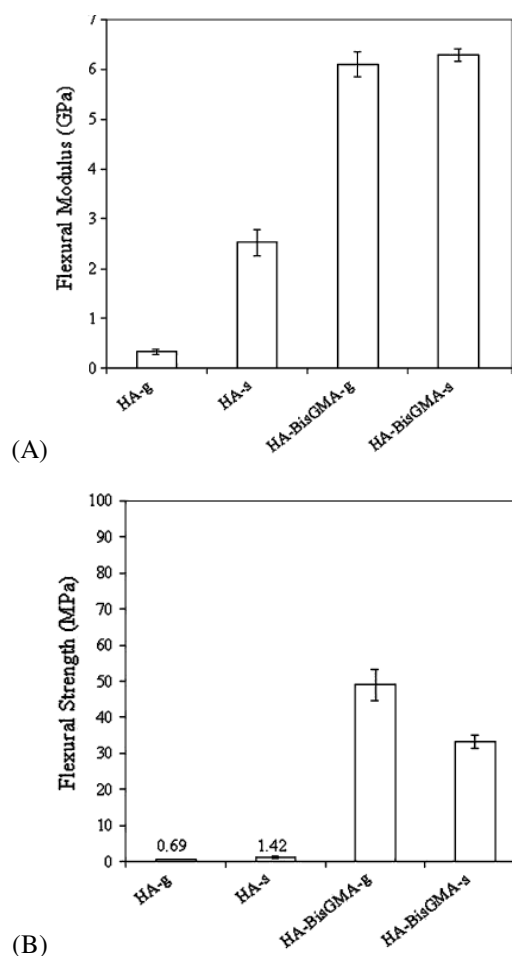


Figura 18. Muestras de HA y HA-BisGMA: (A) Comparación del módulo de flexión, (B) Comparación de la resistencia a la flexión [33].

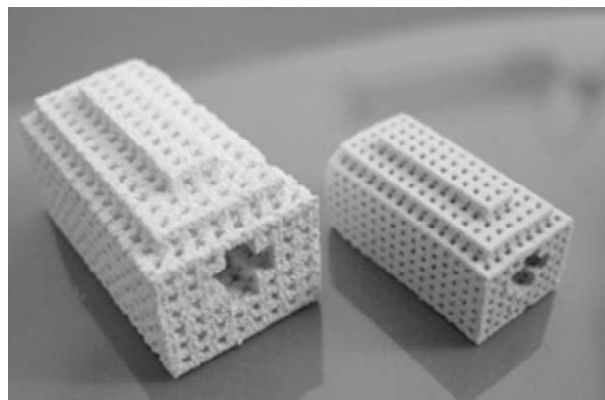


Figura 19. Andamios de HA: (A) antes de la sinterización y (B) después de la sinterización [34].

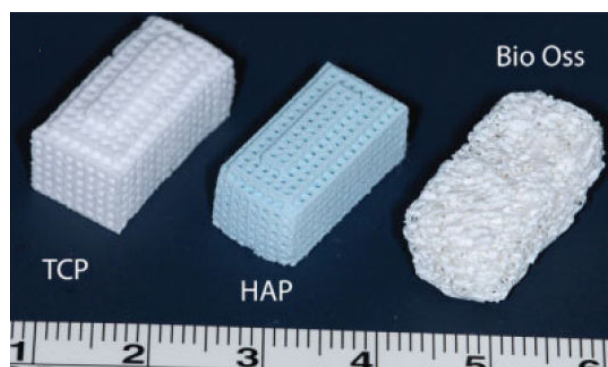


Figura 20. Andamios fabricados por 3DP [35].

Los andamios producidos por Will et al. [32] y Seitz et al. [25] mostraron propiedades mecánicas bajas. Por esa razón, Suwanprateeb et al. [37] utilizó la misma técnica de preparación del polvo para fabricar piezas, adicionando vidrio de wollastonita para incrementar las propiedades mecánicas. Los materiales usados fueron HA (Taihei, Japan), maltodextrina (Shandong Duqing, China) y vidrio de apatita/wollastonita (AW). La preparación fue una mezcla de HA, AW, maltodextrina (MD) y agua en la proporción de HA: AW y HA + AW: MD de 1 y 4 en masa, respectivamente. Darvan C (Vanderbilt, USA) fue usado como agente dispersante. La mezcla fue molida por 12 h y secada mientras giraba en un plato caliente a 80°C. La mezcla solidificada fue triturada y molida por un molino de alta velocidad. Líquido aglutinante basado en agua fue usado en la preparación de los andamios (80 × 10 × 4 mm³). En la Figura 21 se muestra la pieza formada por 3DP.



Figura 21. Modelos de hueso mandibular a verde y sinterizado de HA fabricados por 3DP [37].

Suwanprateeb et al. [38] realizaron un estudio comparativo entre las propiedades mecánicas de piezas formadas por 3DP, utilizando dos técnicas diferentes para la fabricación de los gránulos de la hidroxiapatita en polvo: atomización y molienda.

En la ruta de atomización se usó la formulación de Chumnanklang et al. [31]. Darvan C (Vanderbilt, USA) fue usado como agente dispersante. La mezcla fue molida por 12 h y secada por

atomización (Niro, Dinamarca) a una temperatura de entrada de 330°C, de salida de 115°C y una presión de 0,5 bar para conseguir gránulos de HA (designado como polvo S).

En la ruta de molienda, la mezcla de HA fue preparada de la misma manera anterior y secada a 80°C mientras se agitaba hasta formar una mezcla viscosa. La suspensión fue transferida a una bandeja metálica y calentada a 50°C por 24 h, para su posterior secado a 100°C durante 3 h. Los gránulos de la mezcla solidificada fueron triturados mediante un molino (300 rpm, 3 min), consiguiendo gránulos de HA (designado como polvo M).

Las piezas fueron fabricadas ($80 \times 10 \times 4 \text{ mm}^3$) con una capa fina de 0,1 mm de polvo. Entonces, se siguió el mismo procedimiento realizado por Suwanprateeb et al. [33]. Las Figuras 22 y 23 muestran las microestructuras de la materia prima y de las piezas a verde y sinterizadas por las 2 rutas usadas. Las piezas M obtuvieron mejores propiedades mecánicas que las S, como se observa en la Figura 24.

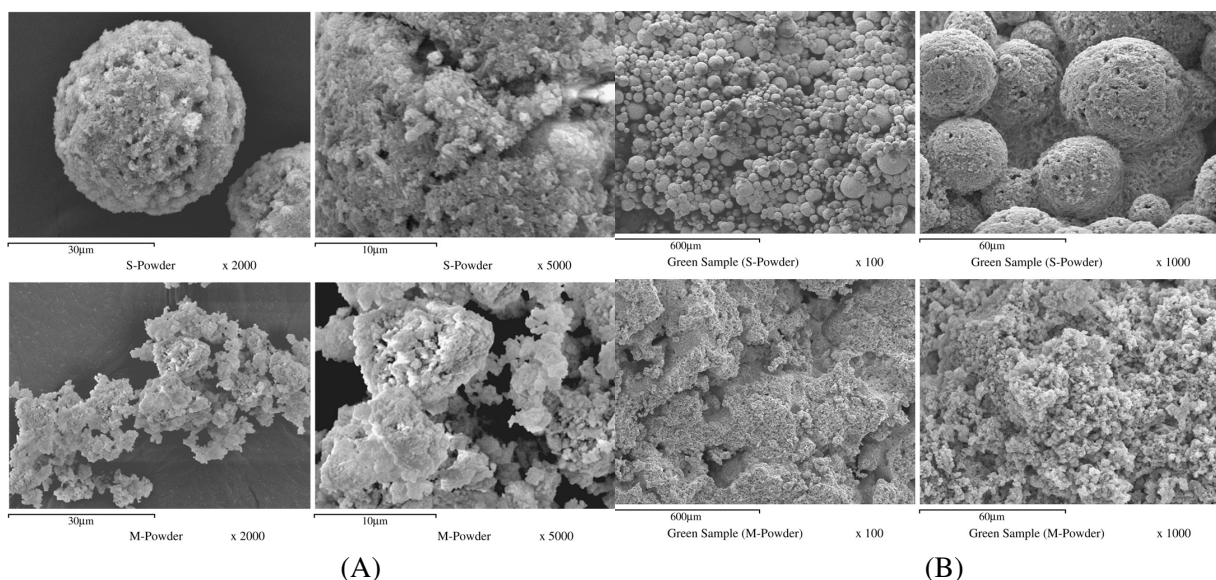


Figura 22. Microestructuras: (A) polvos preparados por diferentes rutas; (B) piezas a verde [38].

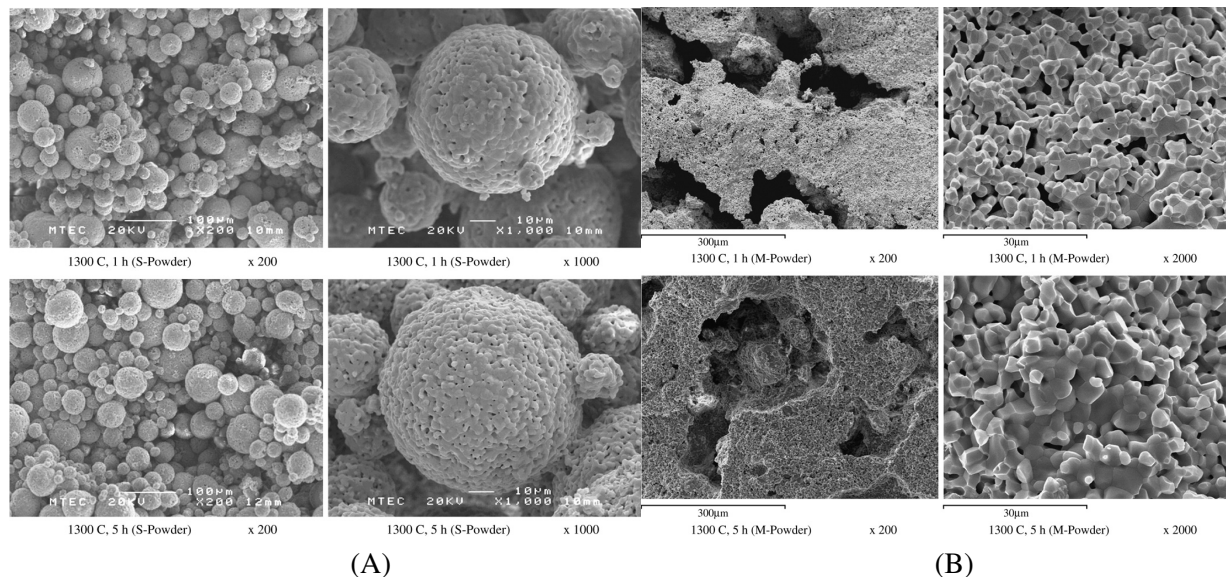


Figura 23. Superficies fracturadas de las piezas sinterizadas a 1 y 5 h: (A) polvo S; (B) polvo M [38].

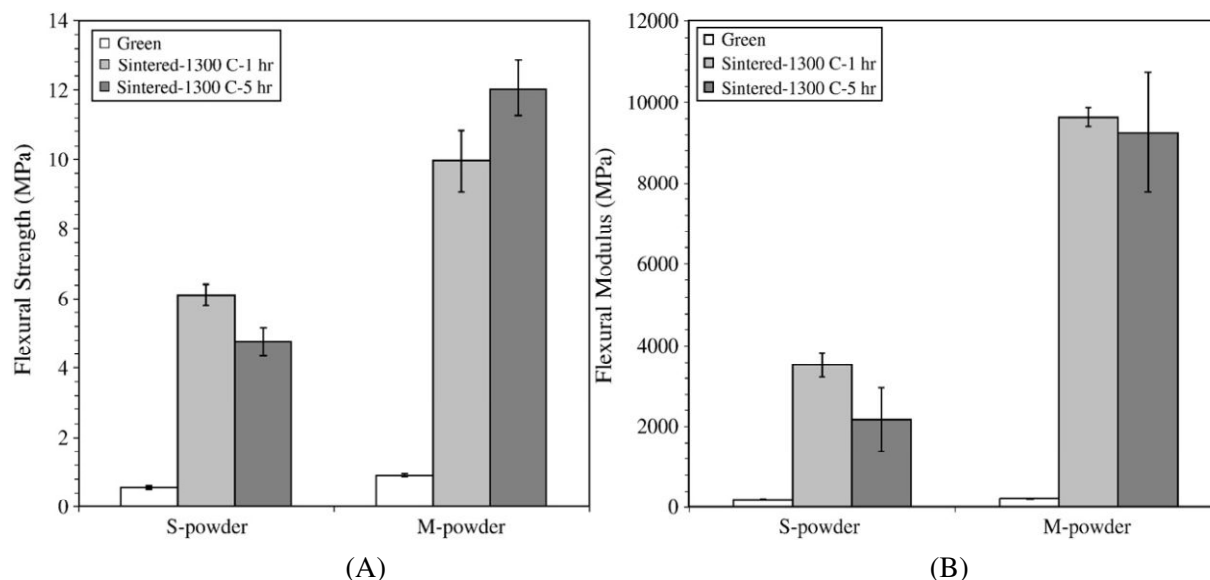


Figura 24. Propiedades mecánicas de las piezas preparadas con diferentes polvos: (A) Resistencia a la flexión y (B) Módulo de elasticidad [38].

Detsch et al. [39] fabricó andamios a partir de gránulos atomizados de HA y β -TCP ($\sim 100 \mu\text{m}$) para estudios *in vitro* con células osteoclasticas. La mezcla consistía de 40-50% en masa de HA o TCP y 2% en masa de un dispersante (copolímero de ácido acrílico). Los andamios fueron sinterizados a 1300°C por 1 h.

Por otro lado, Fielding et al. [40] realizó un dopaje de SiO_2 (0,5% en masa) y ZnO (0,25% en masa) en TCP para la fabricación de andamios por 3DP. Un

aumento en la densidad media con relación a TCP puro de 90,8 para 94,1% retardó la transformación de la fase β para α a temperatura de sinterización, aumentando 2,5 veces la resistencia a la compresión. Los materiales usados fueron dióxido de silicio (SiO_2 , 99%), óxido de zinc (ZnO , 99,9%) y fosfato tricálcico (TCP, $\sim 550 \text{ nm}$). La mezcla fue respectivamente colocada en botellas de 500 ml de polipropileno con 150 ml de etanol y la molienda se llevó a cabo durante 6 h a 70 rpm. Después de la

molienda, la botella se colocó en un horno a 60°C durante 24 h para el secado. En la Figura 25 se observa la resistencia a la compresión de los andamios y en la Tabla 4, el tamaño de los poros antes y después de la sinterización.

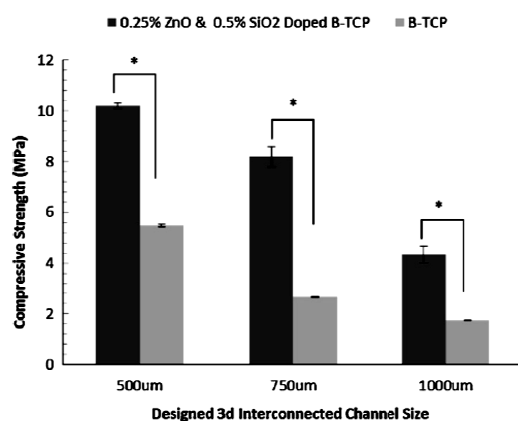


Figura 25. Resistencia a la compresión de andamios sinterizados por 3DP, puro y dopado de β -TCP. El análisis estadístico muestra que las diferencias son significativas (* $P < 0,05$, donde $n = 10$) [40].

Tabla 4. Tamaño de poros de los andamios β -TCP puro e dopado, antes y después de la sinterización [40].

Tamaño de poros antes de la sinterización (μm)	Tamaño de poros después de la sinterización (μm)	
	Puro	Dopado
1000	737	698
750	602	479
500	404	344

A pesar de la amplia utilización de andamios porosos, su diseño, optimización de la geometría y la evaluación mecánica, para la integración exitosa en la ingeniería de tejidos, requieren nuevos estudios con el objetivo de optimizar parámetros de proceso. Algunas limitaciones de la técnica de impresión 3D para producir andamios para la ingeniería de tejidos están relacionadas con la dificultad de controlar la geometría de los macroporos y la falta de paralelismo entre las caras de la pieza generada [41].

4. CONCLUSIONES

La fabricación de andamios por la técnica de prototipaje rápida por impresión tridimensional (3DP) basada en polvos de hidroxiapatita (HA) ha

sido revisada. La revisión ha seguido una forma cronológica que muestra cómo han sido sucesivamente mejoradas las propiedades de piezas biocerámicas obtenidas por ese método, en especial a partir de HA. El uso de un atomizador a seco para generar partículas con geometría redonda a partir del polvo juega un papel importante en la creación de los andamios. Esa modificación en la morfología varía óptimamente las propiedades mecánicas, físicas, y biológicas. Los andamios creados por 3DP traen muchos desafíos en diferentes campos de investigación. La colaboración de ingenieros, físicos, y biólogos es de suma importancia en el entendimiento de la interacción tejido/material. En los últimos años el uso de nanopartículas es cada vez más frecuente y ha llevado a resultados muy alentadores, haciendo pensar que hay una gran área por investigar con materiales y procesos aun más complejos.

5. AGRADECIMIENTOS

Al Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico, CNPq, por el apoyo financiero.

6. REFERENCIAS

- [1]. Centers for Medicare and Medicaid Services, Office of the Actuary, National Health Statistics Group, National Health Care Expenditures Data, 2012 [On-Line: 08-08-2013].
- [2]. Nature Biotech. 1999; 17:508–510 [On-Line: 08-08-2013].
- [3]. Langer R, Vacanti JP. Sci. 1993; 260:920–926.
- [4]. Flanagan TC, Wilkins B, Black A, Jockenhoevel S, Smith TJ, Pandit AS. Biomat. 2006; 27:2233–2246.
- [5]. Rücker M, Laschke MW, Junker D, Carvalho C, Tavassol F, Mülhaupt R, Gellrich NC, Menger MD. J. Biomed. Mat. Res. A 2008; 86(4):1002–1011.
- [6]. Gong Y, Zhou Q, Gao C, Shen J, Acta Biomat. 2007; 3:531–540.
- [7]. Lim YM, Gwon HJ, Shin J, Jeun JP, Nho YC. J. Ind. Eng. Chem. 2008; 14: 436–441.
- [8]. He L, Zhang Y, Zeng X, Quan D, Liao S, Zeng Y, Lu J, Ramakrishna S. Polymer 2009; 50:4128–4138.
- [9]. Sin DC, Miao X, Liu G, Wei F, Chadwick G, Yan C, Friis T. Mat. Sci. Eng. C 2010; 30:78–85.
- [10]. Hutmacher D, Sittinger M, Risbud M. Trends Biotech. 2004; 22: 354–362.

- [11]. Bello DG, Hernández ML, Guerra NB. *Rev. LatinAm. Metal. Mat.* 2011; 31(1): 91–98.
- [12]. Guerrero DCC, Peña PA, Tuta EMC. *Rev. LatinAm. Metal. Mat.* 2012 [Online: 08-08-2012].
- [13]. Doherty MJ, Schlag G, Schwarz N, Mollan RAB, Nolan PC, Wilson DJ. *Biomat.* 1994; 15:601–608.
- [14]. Zambonin G, Grano M. *Biomat.* 1995; 16:397–402.
- [15]. Butscher A, Bohner M, Hofmann S, Gauckler L, Müller R. *Acta Biomater.* 2011; 7:907–920.
- [16]. Lu K, Reynolds W. *Powder Tech.* 2008; 187:11–18.
- [17]. Lu K, Hiser M, Wu W. *Powder Tech.* 2009; 192:178–183.
- [18]. Schulze D. *Flow Properties of Powders and Bulk Solids*, 2011 [On-Line: 08-08-2013].
- [19]. Abou-Chakra H, Tuzun U. *Powder Tech.* 2000; 111:200–209.
- [20]. Sachs E, Cima M, Cornie J, Brancazio D, Bredt J, Curodeau A, Fan T, Khanuja S, Lauder A, Lee J, Michaels S., *CIRP Ann. Manuf. Tech. B* 1993; 42:257–260.
- [21]. Roy T, Simon J, Ricci J, Rekow E, Thompson V, Parsons J. J. *Biomed. Mat. Res. A* 2003; 66:283–291.
- [22]. Roy T, Simon J, Ricci J, Rekow E, Thompson V, Parsons J. J. *Biomed. Mat. Res. A* 2003; 67:1228–1237.
- [23]. Karageorgiou V, Kaplan D. *Biomat.* 2005; 26:5474–5491.
- [24]. Irsen S, Leukers B, Bruckschen B, Tille C, Seitz H, Beckmann F, Müller B. *Proc. SPIE* 2006; 6318:631809.
- [25]. Seitz H, Rieder W, Irsen S, Leukers B, Tille C. J. *Biomed. Mat. Res. B* 2005; 74B:782–788.
- [26]. Fierz F, Beckmann F, Huser M, Irsen S, Leukers B, Witte F, Degistirici O, Andronache A, Thie M, Muller B. *Biomat.* 2008; 29:3799–3806.
- [27]. Leukers B, Gulkan H, Irsen S, Milz S, Tille C, Schieker M, Seitz H. J. *Mat. Sci.: Mat. Med.* 2005; 16:1121–1124.
- [28]. Leukers B, Gulkan H, Irsen S, Milz S, Tille C, Schieker M, Seitz H. *Mat.-wiss. Werkstofftech.* 2005; 36:781–787.
- [29]. Irsen S, Leukers B, Hockling C, Tille C, Seitz H. *Mat.-wiss. Werkstofftech.* 2006; 37:533–537.
- [30]. Sachs E, Cima M, Cornie J. *CIRP Ann.* 1990; 39:210–214.
- [31]. Chumnanklang R, Panyathanmaporn T, Sithiseripratip K, Suwanprateeb J. *Mat. Sci. Eng. C* 2007; 27:914–921.
- [32]. Will J, Melcher R, Treul C, Travitzky N, Kneser U, Polykandriotis E, Horch R, Greil P. J. *Mat. Sci.: Mat. Med.* 2008; 19:2781–2790.
- [33]. Suwanprateeb J, Sanngam R, Suwanpreuk W. J. *Mat. Sci.: Mat. Med.* 2008; 19:2637–2645.
- [34]. Becker S, Bolte H, Krapf O, Seitz H, Douglas T, Sivananthan S, Wiltfang J, Sherry E, Warnke P. *Oral Onc.* 2009; 45:181–188.
- [35]. Warnke P, Seitz H, Warnke F, Becker S, Sivananthan S, Sherry E, Liu Q, Wiltfang J, Douglas T. J. *Biomed. Mat. Res. B* 2010; 93B: 212–217.
- [36]. Szucs T, Brabazon D. , “ Effect of saturation and post processing on 3D printed calcium phosphate scaffolds”, *Key Eng. Mat.* 2009; 396-398: 663–666.
- [37]. Suwanprateeb J, Sanngam R, Suvannapruk W, Panyathanmaporn T. J. *Mat. Sci.: Mat. Med.* 2009; 20:1281–1289.
- [38]. Suwanprateeb J, Sanngam R, Panyathanmaporn T. *Mat. Sci. Eng. C* 2010; 30:610–617.
- [39]. Detsch R, Schaefer S, Deisinger U, Ziegler G, Seitz H, Leukers B. J. *Biomater. Appl.* 2011; 26:359–380.
- [40]. Fielding G, Bandyopadhyay A, Bose S. *Dental Mat.* 2012; 28:113–122.
- [41]. Castilho M, Pires I, Gouveia B, Rodrigues J. *Int J Adv Manuf Tech* 2011; 56: 561-569.