

Universidad Autónoma de Baja California

Facultad de Ciencias



Pastillas microporosas de TiO_2 elaboradas por sol-gel y sinterización rápida en fase líquida

Proyecto de Tesis del Sr. **Juan Ramón Zazueta López** como requisito parcial para obtener el Título Profesional de Físico.

Director de Tesis:

Dra. Ma. de la Paz Cruz Jáuregui

Codirector de Tesis:

Dr. Duilio Valdespino Padilla

Ensenada, Baja California, México, octubre de 2020.

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE BAJA CALIFORNIA

FACULTAD DE CIENCIAS

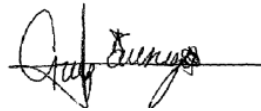
PASTILLAS MICROPOROSAS DE TiO_2 ELABORADAS POR SOL-GEL
Y SINTERIZACIÓN RÁPIDA EN FASE LÍQUIDA

TESIS PROFESIONAL

QUE PRESENTA

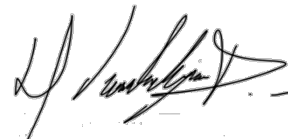
JUAN RAMÓN ZAZUETA LÓPEZ

APROBADO POR:



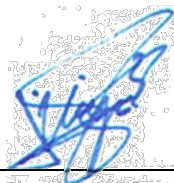
DRA. MA. DE LA PAZ CRUZ JÁUREGUI

DIRECTORA DE TESIS



DR. DUILIO VALDESPINO PADILLA

CO-DIRECTOR DE TESIS



DR. LUIS JAVIER VILLEGAS VICENCIO

SINODAL



DR. JESÚS RAMÓN LERMA ARAGÓN

SINODAL

Dedicatoria

*A todos aquellos que usan la ciencia para construir
el camino hacia un mundo mejor*

Agradecimientos


Este trabajo es la culminación de los cuatro años que he pasado en la Universidad Autónoma de Baja California, estudiando la carrera de Física. Cuatro años llenos de experiencias que contribuyeron a mi crecimiento personal y donde además conocí a grandes personas que dejaron una marca permanente en mí y con las que estoy eternamente agradecido. Muchas personas hicieron posible esto gracias a su apoyo directo e indirecto, por lo que resulta imposible mencionar a todos, pero en la medida de lo posible lo intentaré.

Primeramente, agradezco a mis padres Claudia Evelia López Alapizco y Juan Ramón Zazueta Castañeda por su apoyo incondicional, comprensión, cariño y por fomentar los valores que forman a la persona que soy ahora. Sin ellos no hubiera sido posible llegar hasta este punto, mi más profunda gratitud.

A mi mejor amigo Miguel Martínez por todas esas veces que me ofreció su ayuda y por la infinita paciencia que tuvo conmigo. Porque hemos sido amigos desde hace 10 años y hemos compartido el salón de clases, los exámenes interminables,

numerosas experiencias y la alegría de llegar a la meta. Espero sigamos celebrando juntos nuestros éxitos.

A mi mejor amiga Liliana Rodríguez por estar siempre presente. Sus consejos y ocurrencias siempre me han sacado una sonrisa aún en los peores momentos.

Porque quiero conservar su amistad para toda la vida. Te afrío, pollo. 

A mi gran y estimada amiga Leslie Frausto por poder contar con ella desde que nos sentamos juntos en el primer día de los cursos propedéuticos. Desde entonces hemos compartido horas de arduo estudio en la biblioteca y buenas charlas en la cafetería. Su compañía y amistad ayudaron a hacer del estrés de la carrera algo más ameno y sencillo de sobrellevar.

A mis compañeros por haberme hecho sentir como en casa y por el cariño que les tomé durante estos cuatro años, en especial a los integrantes de la Resistencia Física: Ian Villegas, Alejandro Osuna, Alina Gallardo, Noel Ramos, Edgardo Kennedy, Luis Martínez, Cristóbal González, Alex Romero, Luis Parra, Paula Salazar, Yael Ramírez y Armando Garza. Sin duda aprendí algo bueno de cada uno de ustedes. Fanáticos del trabajo en equipo y siempre dispuestos a ayudar. Trabajar

con ustedes ha sido un verdadero placer y espero tener la oportunidad de colaborar con ustedes en futuros proyectos.

A Bibiana Sánchez por alentarme a seguir mis sueños y por hacer de este año 2020 uno de mis favoritos a pesar de todo lo ocurrido. Porque es una persona maravillosa, una gran amiga y una increíble pareja. Su amor y cariño quedaran por siempre conmigo.

A la Facultad de Ciencias de la UABC por haberme permitido ser parte de su alumnado, la cual ha sido esencial para mi desarrollo personal y profesional. Así como a su personal académico por marcar una etapa de desarrollo muy importante al enseñarnos a aprender.

Un agradecimiento especial a la Dra. Ma. de la Paz Cruz Jáuregui y el Dr. Duilio Valdespino Padilla, directores de mi tesis, no solo por dirigir mi trabajo y el haberme iniciado en el mundo de la investigación, sino por sus enseñanzas y consejos, la gran paciencia mostrada y sobre todo la confianza depositada en mí.

Al Dr. Luis Javier Villegas Vicencio y Dr. Jesús Ramón Lerma Aragón, por su participación como sinodales en la defensa de este trabajo.

Al Dr. Juan Muñoz Saldaña, del CINVESTAV Querétaro, por su colaboración en las mediciones del módulo de Young.

Al Dr. Gabriel Rojas, del CIMAV, por la adquisición de los difractogramas de rayos X.

Al Centro de Nanociencias y Nanotecnología (CNyN)-UNAM y su departamento de Materiales Avanzados por abrirme sus puertas.

Al proyecto CONACYT A1 S 14758-F-2659 por el apoyo financiero al presente trabajo.

Muchas gracias a todos.

“Nosotros no hacemos bien lo que nos gusta, sino todo lo contrario, a nosotros nos gusta lo que hacemos bien”

Pérez Tamayo, R.

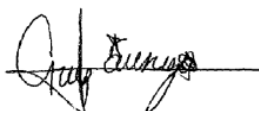
Resumen de la tesis de **Juan Ramón Zazueta López** presentada como requisito parcial para la obtención de la Licenciatura en Física. Ensenada, Baja California, México. Octubre de 2020.

Pastillas microporosas de TiO₂ elaboradas por sol-gel y sinterización rápida en fase líquida

Se estudiaron pastillas de TiO₂ con microporos interconectados, preparadas por la técnica de sinterización rápida en fase líquida (RLPS), a temperaturas de 900 y 1100 °C. Las pastillas se formaron a partir de la combinación de polietilenglicol (PEG) con polvo de TiO₂ obtenido por la técnica de sol-gel. Se estudió el efecto de variar la concentración de PEG:TiO₂ (1:3, 1:4 y 1:5), la masa molecular del PEG (3350, 8000 y la combinación) y la masa conjunta de PEG y TiO₂ (0.04, 0.05 y 0.06 g) usada para elaborar las pastillas. Se obtuvieron poros con diámetros promedio entre $58 \pm 27 \mu\text{m}$ y $79 \pm 53 \mu\text{m}$ y módulos de Young entre 64.75 y 90.32 GPa, adecuados para posteriores estudios de crecimiento celular óseo.

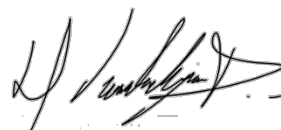
Palabras claves: TiO₂, RLPS, sol-gel.

Resumen aprobado por:



Dra. Ma. de la Paz Cruz Jáuregui

Directora de tesis



Dr. Duilio Valdespino Padilla

Co-director de tesis

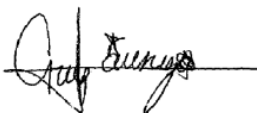
Abstract of the thesis presented by **Juan Ramón Zazueta López** as a partial fulfillment of the requirements for the **Bachelor of Science on Physics**. Ensenada, Baja California, Mexico. October, 2020.

Microporous TiO₂ pellets prepared by sol-gel and rapid liquid phase sintering

TiO₂ pellets with interconnected micropores, prepared by the rapid liquid phase sintering technique (RLPS), at temperatures of 900 and 1100 °C, were studied. Polyethylene glycol (PEG), and TiO₂ powders obtained by the sol-gel technique, were combined to form the pellets. The effect of the concentration of PEG:TiO₂ (1:3, 1:4 and 1:5), the molecular mass of PEG (3350, 8000 and the combination) and the mass of PEG and TiO₂ (0.04, 0.05 and 0.06 g) used to prepare the pellets, were studied. Pores with average diameters between $58 \pm 27 \mu\text{m}$ and $79 \pm 53 \mu\text{m}$, and Young's module between 64.75 and 90.32 GPa were obtained, characteristics suitable for further studies on bone cell growth.

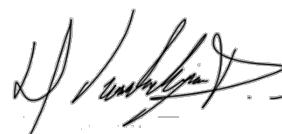
Keywords: TiO₂, RLPS, sol-gel.

Abstract approved by:



Dra. Ma. de la Paz Cruz Jáuregui

Thesis Director



Dr. Duilio Valdespino Padilla

Thesis Co-director

Contenido

APROBACIÓN DEL TRABAJO	I
DEDICATORIA.....	II
AGRADECIMIENTOS.....	III
RESUMEN	VII
ABSTRACT	VIII
LISTA DE FIGURAS.....	XI
LISTA DE TABLAS.....	XIV
CAPÍTULO 1. INTRODUCCIÓN.....	1
1.1 ANTECEDENTES.....	1
1.2 JUSTIFICACIÓN	4
1.3 HIPÓTESIS	5
1.4 OBJETIVOS	5
1.4.1 <i>Objetivo general</i>	5
1.4.2 <i>Objetivos específicos</i>	6
CAPÍTULO 2. MARCO TEÓRICO.....	7
2.1 BIOMATERIALES	7
2.1.1 <i>¿Qué es un biomaterial?</i>	7
2.1.2 <i>Evolución de los biomateriales</i>	7
2.2 BIOMATERIALES PARA LA SUSTITUCIÓN DE HUESO.....	10
2.2.1 <i>Biocompatibilidad</i>	11
2.2.2 <i>Rugosidad</i>	11
2.2.3 <i>Porosidad</i>	12
2.2.4 <i>Propiedades mecánicas</i>	13
2.2.5 <i>Biodegradabilidad</i>	13
2.2.6 <i>Factibilidad</i>	14
2.3 TITANIO COMO MATERIAL PARA LA SUSTITUCIÓN DE HUESO	14
2.4 ANDAMIOS POROSOS DE Ti Y TiO ₂	15
CAPÍTULO 3. METODOLOGÍA.....	17
3.1 SÍNTESIS DE POLVO DE TiO ₂	17
3.1.1 <i>Método sol-gel</i>	17
3.1.2 <i>Síntesis del polvo de TiO₂ por sol-gel</i>	20
3.2 FABRICACIÓN DE PASTILLAS POROSAS DE TiO ₂	21
3.2.1 <i>Polietilenglicol</i>	21

3.2.2	<i>Pastillas en verde de TiO₂ y PEG</i>	22
3.2.3	<i>Sinterización rápida en fase líquida (RLPS)</i>	22
3.2.4	<i>Pastillas porosas de TiO₂ preparadas por RLPS</i>	25
3.2.5	<i>Formación de poros en las pastillas de TiO₂ elaboradas por RLPS</i>	26
3.3	CARACTERIZACIÓN	28
3.3.1	<i>Densidad</i>	28
3.3.2	<i>Medición del tamaño de poro de las pastillas de TiO₂</i>	28
3.3.2.1	SEM	28
3.3.3	<i>Espectros de EDS y difractogramas de rayos X de las pastillas de TiO₂</i>	31
3.3.3.1	Espectroscopía de dispersión de energía.....	31
3.3.3.2	Difracción de rayos X.....	33
3.3.4	<i>Módulo de Young</i>	35
3.3.4.1	Nanoindentación	36
CAPÍTULO 4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....		38
4.1	VARIACIÓN DE LAS CONDICIONES DE PREPARACIÓN	38
4.1.1	<i>Masa de 0.04 g</i>	38
4.1.2	<i>Masa de 0.05 g</i>	40
4.1.3	<i>Masa de 0.06 g</i>	42
4.1.4	<i>Variación de la temperatura de sinterización</i>	43
4.1.5	<i>Corte transversal de las pastillas de TiO₂</i>	45
4.2	ESPECTRO DE EDS Y DIFRACTOGRAMA DE RAYOS X	47
4.2.1	<i>Espectro de EDS</i>	47
4.2.2	<i>Difractograma de rayos X</i>	47
4.3	DENSIFICACIÓN DE LAS PASTILLAS DE TiO ₂	48
4.4	TAMAÑO DE PORO DE LAS PASTILLAS DE TiO ₂	50
4.5	MÓDULO DE YOUNG	54
CAPÍTULO 5. CONCLUSIONES		57
5.1	CONCLUSIONES	57
5.2	TRABAJO A FUTURO	58
LITERATURA CITADA		60

Lista de Figuras

Figura 1. Prótesis de madera adaptada para reemplazar un dedo amputado	8
Figura 2. Esquema general del método de sol-gel para la obtención de un polvo. .19	
Figura 3. Esquema de la síntesis del polvo de TiO ₂ por sol-gel.	20
Figura 4. Proceso de sinterización rápida en fase líquida.	24
Figura 5. Esquema de las pastillas porosas de TiO ₂ por la técnica de sinterización rápida en fase líquida.	26
Figura 6. Proceso de formación de poros en las pastillas de TiO ₂ con PEG elaboradas por RLPS.	27
Figura 7. Esquema del funcionamiento del microscopio electrónico de barrido. . .	30
Figura 8. Principio básico del funcionamiento de la técnica de espectroscopía de dispersión de energía: a) expulsión de electrones de los niveles atómicos internos y b) decaimiento de electrones de niveles superiores y emisión de rayos X.	32
Figura 9. Esquema de la difracción de rayos X en planos atómicos separados por una distancia d.	34
Figura 10. Gráfica de esfuerzo (σ) contra deformación unitaria (ϵ) cuya pendiente en la zona elástica es el módulo de Young E	37

- Figura 11.** Fotografías de pastillas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.04 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado. **39**
- Figura 12.** Micrografías de SEM de las pastillas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado. **40**
- Figura 13.** Micrografías de SEM de las pastillas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.06 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado. **43**
- Figura 14.** Micrografías de SEM de las pastillas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 900 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado. **44**
- Figura 15.** Micrografías de SEM de la sección transversal de pastillas porosas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado. **46**
- Figura 16.** Espectro de EDS de la pastilla de TiO_2 preparada con una masa de 0.04 g, relación 1:3 de PEG: TiO_2 , PEG3350 y sinterización a 1100 °C. **47**
- Figura 17.** Difractograma normalizado de XRD de una pastilla de TiO_2 fabricada por sol-gel y sinterización rápida en fase líquida. **48**

Figura 18. Densidad y densificación de las pastillas porosas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C.	50
Figura 19. Histogramas de tamaño de poro de las pastillas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG: TiO_2 y el PEG utilizado.	52
Figura 20. Módulo de Young de las pastillas porosas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C.	55

Lista de tablas

Tabla I. Tamaño de poro promedio y módulo de Young de las pastillas de TiO ₂ elaboradas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C.	51
--	-----------

Capítulo 1. Introducción

1.1 Antecedentes

Dentro de la gran diversidad de materiales existentes, los que son diseñados para llevar a cabo una función específica en un sistema biológico son conocidos como biomateriales (Ratner, B. D., 1996). En la actualidad, las aplicaciones de estos en la medicina son tan diversas e importantes, debido a que incrementan el tiempo y la calidad de vida de los pacientes, que el mercado relacionado con ellos tiene un crecimiento anual que oscila entre el 15 y 20 %, proyectándose que será de \$207 mil millones de dólares para el 2024 (*Biomaterials Market Global Forecast - 2024 / MarketsandMarkets*, 2019). En particular, para los biomateriales con aplicaciones ortopédicas se calcula una tasa de crecimiento anual compuesta superior al 10 % y un mercado global de alrededor de los \$26 mil millones de dólares para el 2026 (*Orthopedic Biomaterials Market Size to Hit US\$ 26 Bn by 2026*, 2019). Los biomateriales ortopédicos más socorridos son aquéllos usados como implantes que remplazan al tejido duro, especialmente los que son para piezas dentales, y prótesis artificiales que sustituyen al tejido óseo (R. O. Ritchie, 2004). Se puede citar como ejemplo, que en el 2017 se colocaron en México 6,000 prótesis de rodilla y 800,000

en Estados Unidos (*Prótesis de rodilla*, 2019), país en el que se estima que habrá 3.48 millones de personas con una de dichas prótesis en el 2030 (S. Kurtz et al., 2007). A pesar de estas cifras, aún es necesario el desarrollo de materiales más apropiados para substituir al hueso (Romero Villareal, C., 2015).

Uno de los materiales que destaca para usarse en implantes que remplazan al hueso, es el titanio, debido a su ligereza, alta resistencia a esfuerzos mecánicos y biocompatibilidad. Siendo esta última característica consecuencia del TiO_2 que se forma en la superficie de titanio cuando entra en contacto con la sangre. Dicho óxido a diferencia de los óxidos de otros metales, queda fuertemente enlazado, evitando la liberación de iones metálicos que causan el rechazo del sistema inmune (Ramakrishna, S. et al., 2010).

Así entonces, el TiO_2 es en sí mismo biocompatible y, además, dependiendo de sus características, puede tener la densidad y dureza adecuadas para ser utilizado en andamios para hueso (Valdespino et al., 2019). Los andamios son estructuras temporales o permanentes, diseñadas para funcionar como soporte para el crecimiento de tejido óseo. Para que las células puedan implantarse, proliferar y diferenciarse para formar un tejido, es necesario que el andamio sea poroso y que

los poros estén interconectados, ya que así se favorece la adhesión, por la infiltración de las células dentro del implante (Romero Villareal, C., 2015; Karageorgiou & Kaplan, 2005), y se permite el transporte de alimentos y comunicación entre las mismas (Ratner, B. D., 1996). En el caso de andamios de TiO_2 , la porosidad, además, posibilita la disminución en la diferencia con las propiedades mecánicas del hueso, lo que reduce a su vez las microfracturas y daños en el tejido óseo circundante (Romero Villareal, C., 2015).

A pesar de la importancia de la porosidad en los andamios de TiO_2 , existen pocos estudios al respecto. Lo que es debido en gran parte, a la dificultad para producir TiO_2 con microporos interconectados. Lo que pudieron lograr Valdespino y colaboradores mediante una técnica propuesta recientemente (en el 2019) basado en la sinterización rápida en fase líquida (RLPS, por sus siglas en inglés *Rapid Liquid Phase Sintering*) (Valdespino et al., 2019).

Con el método de Valdespino *et al.* se obtuvieron pastillas de TiO_2 con poros de 76 μm y 173 μm , donde se probó que en el primer caso la implantación celular es mayor, mientras que disminuye para los poros más grandes (Valdespino et al., 2019), e incluso se hace nula en poros todavía mayores, de 400 μm (Wu et al., 2014).

Sin embargo, aún falta preparar y estudiar muestras de TiO_2 con poros interconectados menores a $76 \mu\text{m}$, que es precisamente el objetivo principal del trabajo de tesis que aquí se presenta y cuya justificación, hipótesis y objetivos se enuncian más adelante.

Cabe mencionar que las muestras porosas de TiO_2 servirán como punto de partida para realizar estudios posteriores de crecimiento celular óseo, e inclusive estudios para aplicaciones en otras áreas, ya que el TiO_2 poroso se usa también en catálisis (Arconada et al., 2009), como membrana para separación química (Balaganapathi et al., 2017), en celdas solares de perovskita (Schmidt-Mende & Grätzel, 2006), y otras.

1.2 Justificación

Usando polvo de TiO_2 , polietilenglicol y el método de sinterización rápida en fase líquida se han preparado pastillas TiO_2 microporosas con poros interconectados (Valdespino Padilla, 2019). Se ha probado que si los poros tienen un tamaño de alrededor de $76 \mu\text{m}$, se favorece la implantación celular, ello con respecto a poros mayores (Valdespino et al., 2019; Wu et al., 2014). Sin embargo, no se han obtenido

muestras de TiO_2 con poros menores, que permitan determinar sus propiedades para llevar a cabo estudios posteriores para aplicaciones diversas, particularmente como andamios para la implantación de células óseas.

1.3 Hipótesis

Es posible obtener pastillas de TiO_2 con poros interconectados y menores a $76 \mu\text{m}$, si se utiliza la técnica de sinterización rápida en fase líquida de muestras elaboradas con polvo de TiO_2 y PEG, y se varían las condiciones de preparación tales como la masa molecular del PEG, la relación PEG: TiO_2 , la masa de las pastillas y la temperatura de sinterizado. Esto porque tales variables influyen en el proceso de sublimación del PEG y la formación de los canales que dan lugar a los poros e interconectividad de los mismos.

1.4 Objetivos

1.4.1 Objetivo general

Elaborar pastillas de TiO_2 con poros interconectados de algunas decenas de micras pero menores a $76 \mu\text{m}$, y determinar la influencia de los parámetros de preparación

en el tamaño de poro y las características, como densidad y módulo de Young de las pastillas.

1.4.2 Objetivos específicos

1. Elaborar pastillas microporosas de TiO_2 mediante la combinación de polvo de TiO_2 con PEG utilizando la técnica de sinterización rápida en fase líquida, variando las condiciones de preparación, como son la masa molecular del PEG, la relación PEG: TiO_2 , la masa de las pastillas y la temperatura de sinterizado.
2. Determinar la influencia de las condiciones de preparación en el tamaño de poro de las pastillas de TiO_2 .
3. Correlacionar el tamaño de poro con la densidad y propiedades mecánicas (específicamente el módulo de Young) de las pastillas
4. Optimizar las condiciones de preparación para obtener pastillas de TiO_2 con tamaños de poro por debajo de $76 \mu\text{m}$ y con poros interconectados.

Capítulo 2. Marco teórico

2.1 Biomateriales

2.1.1 ¿Qué es un biomaterial?

Según el Diccionario de la lengua española de la RAE, la definición de biomaterial es: “Material tolerado por el organismo, utilizado para prótesis y otros fines”. Tal definición, sin embargo, no refleja la realidad actual, originada por la rápida y notable evolución, y la diversidad de aplicaciones y materiales utilizados (Huebsch & Mooney, 2009), por lo que una definición más completa es la siguiente: “material diseñado, fabricado o modificado, que es introducido en un sistema biológico para evaluar, tratar, aumentar o reemplazar cualquier tejido, órgano o función del cuerpo” (Moreno Burriel et al., 2009).

2.1.2 Evolución de los biomateriales

Desde la antigüedad, el hombre ha hecho uso de materiales artificiales para realizar prótesis que repongan miembros dañados. La prótesis más antigua registrada, datada entre 1065-740 a.C., fue encontrada en Tebas, Egipto (Finch, 2011). Dicha prótesis era de madera y se encontraba en el dedo gordo del pie de un humano

momificado, como se muestra en la Figura 1. En Capua, Italia se encontró una prótesis para pierna que data del año 300 a.C., la cual fue hecha de madera, cubierta de bronce y ataduras de cuero (Thurston, 2007). Más tarde, durante la edad media, se amplió el uso de prótesis a patas de palo y manos de gancho, las que seguían elaborándose con madera, metales y cuero (Thurston, 2007). En estos ejemplos se muestra como la humanidad hacía uso de los materiales que le rodeaban y los adaptaba a sus necesidades.



Figura 1. Prótesis de madera adaptada para reemplazar un dedo amputado. Pieza datada en 1065–740 a.C., encontrada en tumbas de Thebes West, Egipto. (Finch, 2011).

Después se llevaron a cabo los primeros implantes, que son aquellas prótesis que se introducen quirúrgicamente en el cuerpo, pero hacía falta mucho conocimiento no solo médico, sino también sobre los riesgos del material implantado (Valdespino Padilla, 2019). Dicho conocimiento se fue adquiriendo con el tiempo y se desarrollaron procedimientos médicos más adecuados. Los que permitieron, por ejemplo, realizar injertos de hueso tomados del mismo paciente. En tal caso, puesto que las zonas de las que se podía extraer el material eran limitadas, era necesario tener otros donantes, lo que generó problemas de transmisión de enfermedades, infecciones por bacterias y rechazo del sistema inmune del receptor (Wu et al., 2014). Por lo que, en lugar de injertos de hueso, se comenzaron a utilizar materiales derivados de la naturaleza, los cuales fueron reemplazados más tarde por cerámicos, polímeros sintéticos y aleaciones metálicas, que proporcionaron mejor rendimiento, funcionalidad y reproducibilidad que sus contrapartes derivadas de forma natural (Huebsch & Mooney, 2009).

Así entonces, la necesidad de generar materiales con características especiales para ser usados en implantes, dio lugar una nueva disciplina, la *Ciencia de los biomateriales*, la que inició a mediados del siglo pasado. En ella se combinan la

biología y la medicina con la ciencia de materiales, la química y la ingeniería (Ratner & Bryant, 2004). A partir de entonces, el campo de los biomateriales ha experimentado un gran desarrollo que permite elegir el material más adecuado según su función y el tejido considerado. Por ejemplo, las sustituciones de articulaciones deben tener un tiempo de vida de largo plazo, pero si el implante se destina a la regeneración de tejido, debe ser degradable para que dure poco tiempo en el cuerpo (Romero Villareal, 2015).

2.2 Biomateriales para la sustitución de hueso

De las alternativas existentes para el remplazo y restauración del tejido óseo, ninguna es totalmente eficaz (Juan Manuel Fernandez, 2011). Las cerámicas son frágiles y los metales poseen una baja integración con el hueso, resultado de una interfaz poco estable a nivel microscópico (Adell et al., 1981). Por ello es que nace la necesidad de estudiar y desarrollar sustitutos que mantengan, mejoren o restauren de manera más adecuada, la función del hueso (Langer & Vacanti, 1993).

Si el biomaterial es usado como andamio para la regeneración de tejido óseo, debe contar con las siguientes características: biocompatibilidad, biodegradabilidad y factibilidad, además de rugosidad, porosidad y propiedades mecánicas adecuadas.

2.2.1 Biocompatibilidad

La biocompatibilidad implica la integración del material en el sistema biológico sin causar daño al mismo, por lo que el material o sus productos de degradación, no deben ser tóxicos ni dañar el tejido circundante (Salvatierra et al., 2009).

2.2.2 Rugosidad

La rugosidad es una característica que permite describir la irregularidad de las superficies (Moisés Hinojosa Rivera & Martín Edgar Reyes Melo, 2001). Afecta directamente la adhesión y anclaje de las células, alterando así el tiempo necesario para el crecimiento de un nuevo tejido óseo (Sopyan & Kaur, 2009; Zhao et al., 2011). Además, está ligada a la diferenciación y proliferación de las células (Neoh et al., 2012). La rugosidad de los andamios se ve favorecida por la existencia de poros menores de 50 μm , los que entonces son benéficos para la generación del tejido (Rincón et al., 2007).

2.2.3 Porosidad

Los andamios deben de tener poros interconectados entre sí y con la superficie. Esto es necesario para la alimentación y crecimiento de las células, puesto que permite la transmisión de nutrientes y la expulsión de desechos generados por las mismas. Esto es de particular importancia para el hueso, ya que tiene altas tasas de transferencia de masa debido a sus características metabólicas. El grado de porosidad influye también en otras propiedades, tales como las mecánicas (Estrada et al., 2006; Burg et al., 2000). Los poros no pueden ser muy pequeños o muy grandes, ya que en el primer caso las células no penetrarán u obstruirán el paso de las otras y de alimento, y en el segundo las células simplemente pasarían a través del andamio y se incrementaría en demasía la fragilidad del mismo por la disminución de la densidad (Salgado et al., 2004).

Así mismo, es importante que exista una alta distribución del tamaño de poro en los andamios, ya que poros de 5 μm dan origen a nuevos vasos sanguíneos, entre 15 y 40 μm permiten el crecimiento del tejido fibroso, entre 40 a 100 μm favorecen el crecimiento de la matriz ósea, entre 100 a 350 μm dan lugar a la regeneración del tejido óseo y los poros mayores a 350 μm aumentan el flujo

sanguíneo (Yang et al., 2001). Así que se recomienda exista una distribución del tamaño de poro en el intervalo de 5 a 700 μm (Cunningham et al., 2010).

2.2.4 Propiedades mecánicas

Las propiedades mecánicas requeridas dependerán del lugar de implantación y de las fuerzas a las que se verá expuesto el implante (Rezwan et al., 2006). Por ejemplo, en el caso de un andamio temporal debe tener una resistencia mecánica adecuada para proporcionar estabilidad en los sitios que soportan las cargas antes de la formación de una nueva matriz ósea (Mikos et al., 1993; Q. Chen et al., 2008).

2.2.5 Biodegradabilidad

Para la formación de una matriz ósea a partir de un andamio temporal es necesario que dicho andamio tenga tasas de degradación que igualen a la de la formación ósea. Así, mientras el tejido óseo se regenera, las cargas producidas sobre el hueso las soportará el andamio, pero este debe degradarse conforme el hueso se regenera, de modo que el andamio se haya degradado en su totalidad cuando la lesión esté completamente regenerada (Estrada et al., 2006).

2.2.6 Factibilidad

También es importante que la fabricación y esterilización de los andamios sea factible y que estos tengan potencial para la comercialización (Juan Manuel Fernandez, 2011).

Las variables de cada una de las características del andamio ideal para la regeneración de tejido varían dependiendo de la función y lugar dentro del cuerpo en el que será utilizado. Hasta el momento no se ha desarrollado el andamio que cumpla con todos los requisitos, por lo que el desarrollo de nuevos materiales sigue siendo un desafío.

2.3 Titanio como material para la sustitución de hueso

El titanio es uno de los materiales que destaca para ser utilizado en andamios para la sustitución de hueso, y en implantes dentales. Esto se debe en gran parte, a su biocompatibilidad (Suzuki & Frangos, 2000), la que es resultado de la capa de TiO_2 que se forma sobre la superficie cuando el titanio entra en contacto con un medio acuoso, como la sangre (Sahlin et al., 2006; Contreras et al., 2007). Tal óxido queda enlazado a la superficie, a diferencia de los óxidos de otros metales, los cuales forman

un enlace débil que se rompe fácilmente, liberando iones y provocando el rechazo del sistema inmune (Haugen et al., 2013).

El Ti además de ser biocompatible, es ligero por su baja densidad, resistente a la corrosión y a los esfuerzos mecánicos (Liu et al., 2004, Asri et al., 2017). Sin embargo, su módulo de Young está muy por encima del que tiene el hueso (Eylon et al., 1993; J. J. Polmer, 1981), lo que provoca que el tejido óseo adyacente al implante reciba una menor carga, causando su deterioro y obligando con el tiempo a reemplazar la pieza, poniendo en riesgo la salud del paciente (Romero Villareal, 2015). En consecuencia, sería deseable un implante de Ti con características que implicarán una diferencia menos abrupta del módulo de Young con el hueso, lo que puede conseguirse si el Ti es poroso.

2.4 Andamios porosos de Ti y TiO₂

En el trabajo de Wu *et al.* se fabricaron andamios de titanio con diferentes tamaños de poro, entre 200 y 800 μm , con el propósito de determinar su influencia en las propiedades mecánicas de tales andamios (Wu et al., 2014). Los resultados

mostraron que el módulo de Young se reduce conforme el tamaño de poro aumenta, lo que además incrementa la fragilidad .

También se ha estudiado la influencia de los poros en andamios de TiO₂. Dichos estudios, realizados en andamios con tamaño de poro entre 300 y 700 μm, no mostraron bioactividad (Loca et al., 2015). Ello debido posiblemente, a que el tamaño de poro era muy grande para que las células pudieran anclarse.

Por otro lado, en el trabajo de Valdespino *et al.* se prepararon pastillas de TiO₂, mediante la técnica de sinterización rápida en fase líquida, con poros interconectados de 76 μm y 173 μm al utilizar PEG3350 y PEG8000, respectivamente (Valdespino et al., 2019). Ellos determinaron que la implantación celular se favorece en las pastillas con poros de alrededor de 76 μm y que dichas pastillas tienen un módulo de Young de 39.2 ± 0.16 Gpa, el cual es del orden del presentado por el hueso, que se encuentra entre 0.05 a 60 GPa (Hutmacher et al., 2007). No obstante, aún es necesario optimizar el tamaño de poro para obtener la mayor implantación celular, por lo que es necesario fabricar y caracterizar pastillas de TiO₂ con tamaños de poro menores a los contemplados en el estudio, objetivo principal de esta tesis.

Capítulo 3. Metodología

La metodología usada en este trabajo se dividió en tres etapas: 1) la síntesis del polvo de TiO_2 mediante sol-gel, 2) la elaboración de las pastillas porosas de TiO_2 con el método de sinterización rápida en fase líquida, y 3) la caracterización de las pastillas de TiO_2 . Los detalles sobre cada una de ellas se proporcionan a continuación.

3.1 Síntesis de polvo de TiO_2

El polvo de TiO_2 utilizado para la formación de las pastillas se sintetizó por el método de sol-gel, el que se describe enseguida.

3.1.1 Método sol-gel

El método de sol-gel comenzó a utilizarse a mediados del siglo XIX, pero no fue hasta el surgimiento de la nanotecnología cuando el interés en este aumentó por su versatilidad para obtener cerámicos, vidrios y sólidos porosos, además de su capacidad para utilizarse en la fabricación de fibras y películas (Hench & West, 1990; Pérez, E. E., 2013; Hernández M., 2013). También se usa para elaborar polvos

con tamaños de partícula más pequeña y distribución más uniforme, con respecto a lo obtenido por otros métodos como molienda mecánica (Mehrizad et al., 2009). El método consiste en la obtención del llamado *gel* mediante la deshidratación de una dispersión coloidal, conocida como *sol*, de óxidos e hidróxidos, cuyas partículas miden entre 1 nm y 1 μm (Canillas Pérez, M., 2012). La descripción más general para obtener como producto un polvo, se puede reducir a los siguientes pasos, ilustrados en la Figura 2 (Valdespino Padilla, D., 2019; Hernández M. 2013):

1. Formación del sol.
2. Polimerización del sol por condensación, proceso que se conoce como *gelación*, donde se obtiene un material sólido lleno de solvente.
3. Expulsión de gran parte del solvente y agua residual al dejar reposar a temperatura ambiente, proceso que se llama *envejecimiento*, hasta que tiene lugar el cambio de fase que da como resultado el *gel*.
4. Evaporación de los solventes remanentes y secado del gel, lo que produce un gel sólido conocido como *xerogel*, el cual se muele para obtener el polvo.
5. Si se requiere, el polvo es sinterizado.

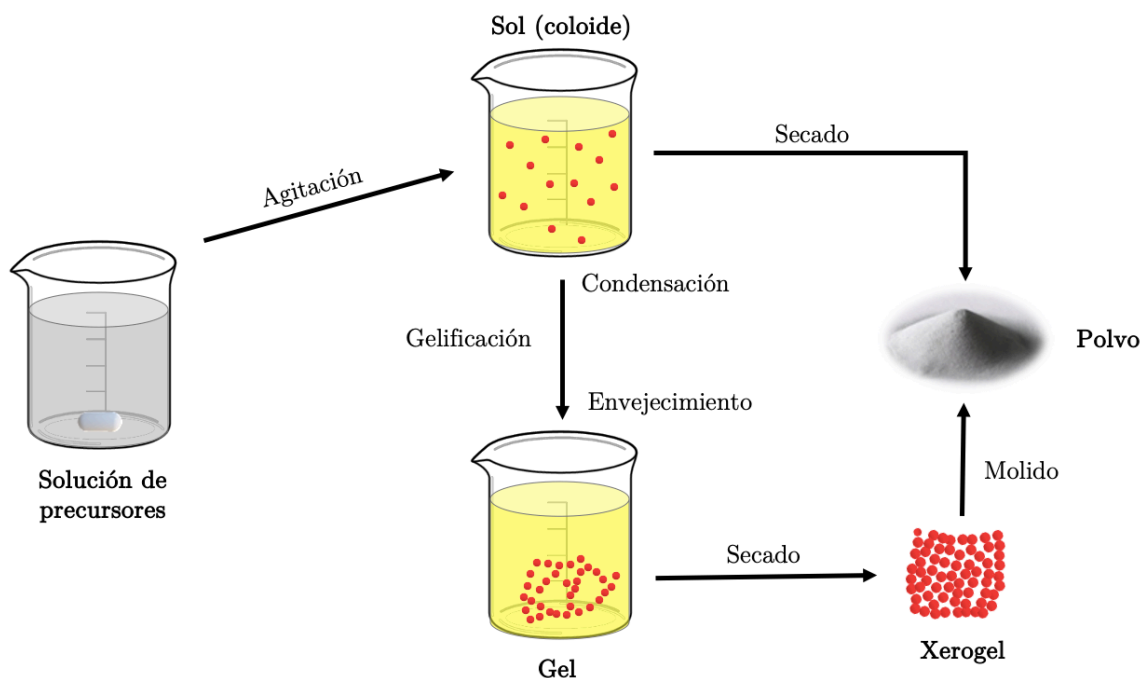


Figura 2. Esquema general del método de sol-gel para la obtención de un polvo (Hench & West, 1990; Hernández M., 2013).

El método puede tener variantes, por ejemplo, en la misma Figura 2 se ilustra como el polvo puede obtenerse directamente del sol en vez del xerogel. Tales variantes pueden usarse por conveniencia del proceso o para generar productos con características diferentes.

En el caso de esta tesis se obtuvo el polvo a partir del sol ya que el tamaño de partícula es menor (Valdespino Padilla, D., 2019), lo que permite una mejor sinterización de las pastillas porosas de TiO_2 .

3.1.2 Síntesis del polvo de TiO_2 por sol-gel

La síntesis del polvo de TiO_2 elaborado en el presente trabajo, se llevó a cabo por el método del sol-gel en las condiciones propuestas en la referencia de Valdespino y colaboradores (Valdespino et al., 2019). Se prepararon dos soluciones, una con 8 ml de etanol (99.5 %) mezclado con 0.4 ml de agua y 0.25 ml de ácido nítrico (64 %), la otra con 8 ml de etanol mezclado con 2.3 ml de isopropóxido de titanio (TIPT) (97 %). Ambas soluciones se agitaron a 200 rpm durante 5 min y luego se combinaron rápidamente. La combinación se agitó a 200 rpm durante 20 min y se secó a 250 °C durante 1 h. El polvo final se calcinó durante 1 h a 400 °C en un horno Thermolyne 48000. En la Figura 3 se esquematiza el proceso utilizado.

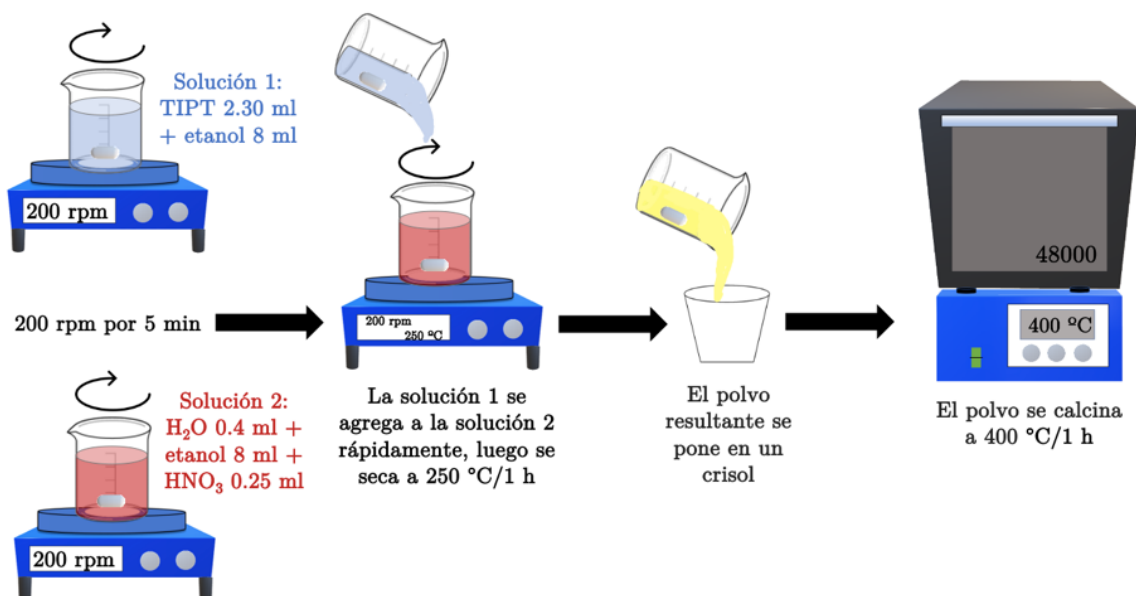


Figura 3. Esquema de la síntesis del polvo de TiO_2 por sol-gel (Valdespino Padilla, D., 2019).

3.2 Fabricación de pastillas porosas de TiO_2

Las pastillas microporosas de TiO_2 , objeto de estudio de la tesis aquí presentada, se elaboraron a partir de la mezcla de polvo de TiO_2 y polietilenglicol, los que fueron prensados y después sinterizados por la técnica de sinterización rápida en fase líquida. Tal técnica y los detalles del proceso de preparación se especifican en esta sección.

3.2.1 Polietilenglicol

El polietilenglicol (PEG) es un compuesto orgánico que ha sido ampliamente utilizado en la industria de los biomateriales debido a sus propiedades físico-químicas, como su biodegradabilidad, poca volatilidad y baja toxicidad. (Chen et al., 2005; Tziampazis et al., 2000). Además, es relativamente barato, por lo que junto a su facilidad para evaporarse (punto de sublimación a $250\text{ }^\circ\text{C}$) y su característica inerte, es que se utilizó para formar los poros en las pastillas. Se usaron dos tipos de PEG de la compañía Sigma-Aldrich, uno con una masa molecular de 3350 (PEG3350) y el otro de 8000 (PEG8000) debido a que con estos se podrían obtener los tamaños de poro buscados en la presente investigación.

3.2.2 Pastillas en verde de TiO₂ y PEG

Las pastillas en verde, *i.e.* antes de sinterizar, se formaron mezclando el polvo de TiO₂ (obtenido en el punto 3.1.2) con PEG de la masa molecular predeterminada. La mezcla se realizó durante 5 minutos, en un mortero de ágata. El polvo resultante se prensó en un troquel de 6 mm de diámetro, usando una presión uniaxial de 624.7 MPa en una prensa Across International MP40.

3.2.3 Sinterización rápida en fase líquida (RLPS)

La sinterización rápida en fase líquida (RLPS, de *Rapid Liquid Phase Sintering*) es una variante de la técnica de sinterización en fase líquida (LPS, de *Liquid Phase Sintering*) utilizada principalmente para la elaboración de aleaciones y cerámicas (German et al., 2009). En la RLPS se selecciona una temperatura que genere una fase líquida, la que mejora la difusión atómica, aumentando la densificación de las muestras sin requerir de largos tiempos de sinterizado (Figuroa Martínez, O. 2017). A diferencia de la técnica de LPS, en la RLPS la muestra debe llevarse lo más rápido posible a la temperatura deseada y mantenerse ahí por un breve periodo (George Rojas, G. 2015), razón por la que se escogió esta técnica, ya que, al ser más rápida gasta menos energía, lo que reditúa en la ventaja de tener un costo menor.

En la Figura 4 se ilustra el proceso de síntesis por RLPS, donde se observa que los poros se llenan al aumentar la temperatura, incrementando así la densidad. Esto sucede porque al comienzo del proceso coexisten dos componentes con diferentes puntos de fusión, por lo que aquel con menor temperatura de fusión se torna líquido y se redistribuye en el que es sólido, disolviéndolo y reaccionando con él (George Rojas, G. 2015).

En la técnica de RLPS se cumplen los siguientes requisitos (Valdespino Padilla, D., 2019):

1. Al elevarse a la temperatura de sinterización uno de los componentes tiene que formar una fase líquida.
2. La fase líquida moja la superficie del otro componente sólido.
3. Es necesario que el sólido pueda disolverse completamente en la fase líquida.

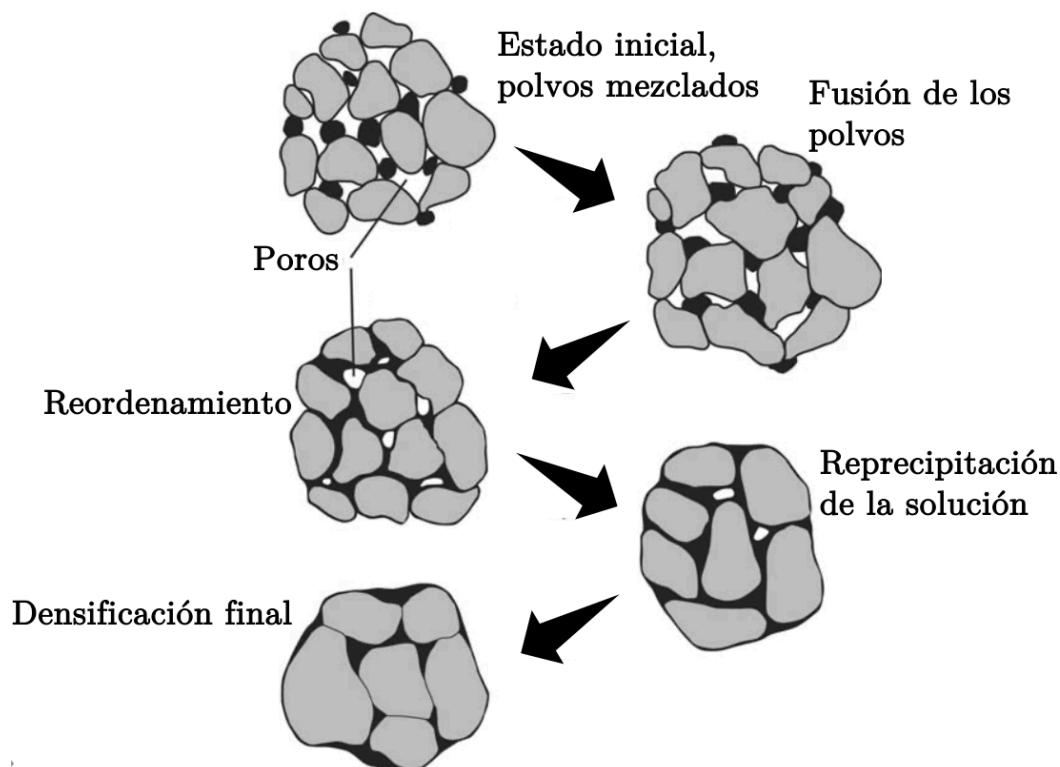


Figura 4. Proceso de sinterización rápida en fase líquida (German et al., 2009).

Es importante mencionar que en la sinterización por RLPS de las pastillas de TiO_2 de este trabajo, los componentes descritos no fueron de materiales diferentes con su respectivo punto de fusión sino solo polvo de TiO_2 , conformado por partículas de diferentes tamaños (incluso de escala de nanómetros, resultado de usar el método sol-gel), donde las partículas de menor tamaño, debido a su alta relación de energía superficial a volumen toman el papel del componente con baja temperatura de fusión (Valdespino Padilla, D., 2019).

3.2.4 Pastillas porosas de TiO_2 preparadas por RLPS

Las muestras de TiO_2 + PEG en verde elaboradas de acuerdo al punto 3.2.2, se sinterizaron por RLPS, por las ventajas antes mencionadas, pero también porque con ella se produce una distribución más extendida del tamaño de poro, que se asemeja más a la distribución observada en el hueso, con respecto a la distribución obtenida con LPS (Valdespino et al., 2019). La sinterización se llevó a cabo a dos temperaturas, de 900 y 1100 °C, por dos minutos. Sin embargo, fue necesario introducir un tratamiento térmico intermedio a 450 °C por dos minutos, y dejar enfriar hasta temperatura ambiente, ello antes de sinterizar a las dos temperaturas mencionadas. Dicho tratamiento intermedio evita la explosión de la muestra, originada por el rápido incremento de la presión debido al PEG sublimado, y el alto valor de la presión, que tiene lugar cuando se pasa directamente de temperatura ambiente a la de sinterización (Valdespino Padilla, 2019).

Se elaboraron cuatro grupos de muestras para evaluar los efectos de: i) la concentración de PEG: TiO_2 , ii) la temperatura de sinterizado y iii) la masa de las pastillas. Las masas de TiO_2 + PEG que se utilizaron fueron de 0.04, 0.05 y 0.06 g en pastillas sinterizadas a 1100 °C por dos minutos. Después, fijando la masa en

0.05 g, se elaboraron pastillas a una temperatura menor, de 900 °C. En cada grupo se hicieron subgrupos, cada uno de ellos utilizando PEG3350, PEG8000 y su combinación, y concentraciones de PEG:TiO₂ de 1:3, 1:4 y 1:5.

En la Figura 5 se esquematiza la metodología para obtener las pastillas porosas de TiO₂ por la técnica de sinterización rápida en fase líquida.

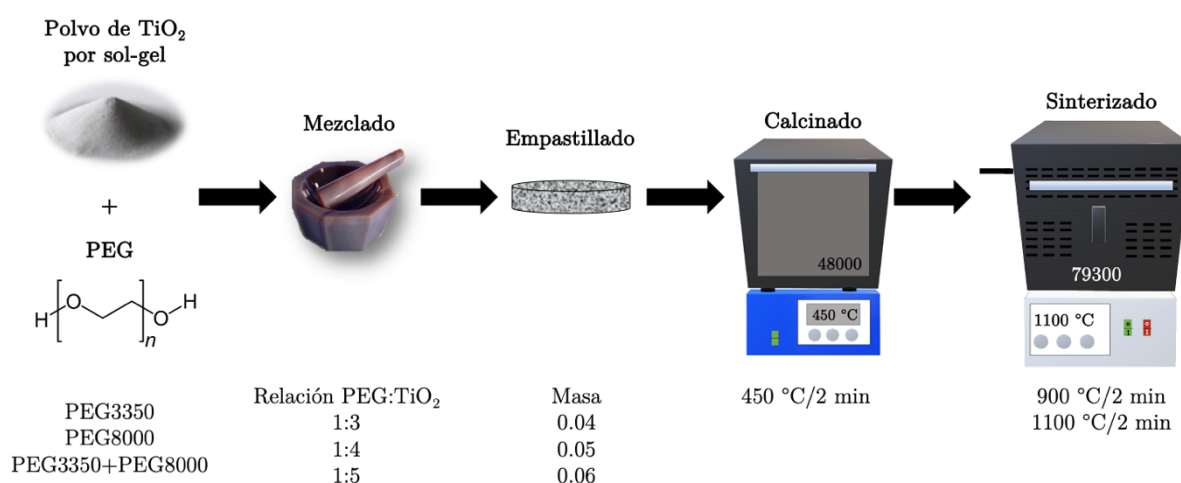


Figura 5. Esquema de las pastillas porosas de TiO₂ por la técnica de sinterización rápida en fase líquida.

3.2.5 Formación de poros en las pastillas de TiO₂ elaboradas por RLPS

El proceso de formación de poros en las pastillas de TiO₂ con PEG, utilizando la técnica de RLPS, se ilustra en la Figura 6. Al comienzo la pastilla en verde está conformada por TiO₂ con cúmulos de PEG dentro. Cuando dicha pastilla se somete al tratamiento térmico de 450 °C/2 min, el PEG se sublima parcialmente y la presión

ejercida por el gas ensancha el espacio que lo contiene y genera además, canales delgados que desembocan en la superficie y que permiten que parte del gas escape de la pastilla. Enseguida la pastilla se lleva a temperatura ambiente y después se somete al sinterizado, a 900 o 1100 °C/2 min, que sublima y expulsa el resto del PEG. Los canales formados en el tratamiento térmico a 450 °C ayudan a que la mayor presión asociada al posterior aumento de temperatura durante el sinterizado, pueda liberarse sin romper la pastilla, incrementando en el proceso el volumen de las cavidades, aumentando el ancho de los canales y produciendo una mayor interconectividad entre ellos (Valdespino Padilla, D., 2019).

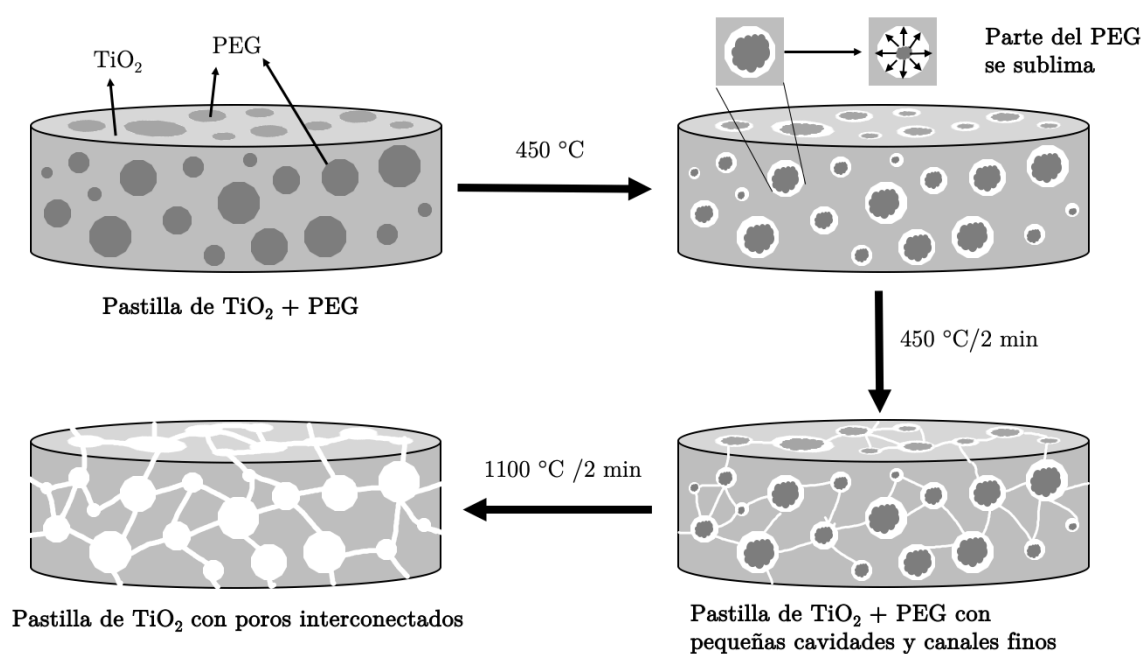


Figura 6. Proceso de formación de poros en las pastillas de TiO_2 con PEG elaboradas por RLPS (Valdespino Padilla, D., 2019).

3.3 Caracterización

3.3.1 Densidad

La densidad se representa con ρ y está definida como la relación de masa a volumen:

$$\rho = \frac{m}{V}$$

donde m y V son la masa y volumen del cuerpo, respectivamente.

Las dimensiones de las pastillas se midieron con un vernier, a partir de ellas se calculó el volumen. Para conocer la masa se usó una báscula OHAUS, modelo AX124/E.

3.3.2 Medición del tamaño de poro de las pastillas de TiO_2

Para medir el tamaño de poro de las muestras se realizaron micrografías superficiales y transversales utilizando el microscopio electrónico de barrido (SEM, por *Scanning Electron Microscope*). Luego, haciendo uso de las micrografías, se determinó el diámetro de poro usando el software ImageJ V1.52k.

3.3.2.1 SEM

El microscopio electrónico de barrido (SEM, por *Scanning Electron Microscope*) es capaz de producir imágenes topográficas con resolución micrométrica de la muestra

analizada. Dicha técnica, la que se esquematiza en la Figura 7, se lleva a cabo en condiciones de alto vacío ($\sim 10^{-6}$ Torr). En ella las imágenes se producen a partir de un haz de electrones generados por emisión termoiónica (*i.e.* inducida por calor) de un filamento de tungsteno al que se le hace circular una corriente eléctrica. Los electrones del haz son acelerados por una diferencia de potencial de 1,000 a 30,000 V y son enfocados en la muestra con lentes magnéticas condensadora y objetiva. Se usan bobinas deflectoras para producir un campo magnético por la aplicación de un voltaje variable, para deflactar el haz de electrones sobre la muestra y recorrerla (Maestre Varea, 2007). La interacción de los electrones con la muestra provoca varios procesos que dependen de la energía con la que incide el haz y las características de la muestra (Kanaya & Okayama, 1972). Entre los procesos se encuentra la emisión de electrones retrodispersados (rebotados) y secundarios, además, de rayos X, calor, etc. Los electrones secundarios, aquéllos que son expulsados de los niveles energéticos más externos de los átomos de la muestra, son recogidos mediante un detector sincronizado con el barrido del haz (Maestre Varea, 2007). Dependiendo de la distancia a la superficie y la facilidad con la que se desprenden los electrones, se generan diferencias de potencial en el detector, que se presentan como una imagen de claro-oscuros, donde las zonas más claras son las que

mayor altura tienen en la muestra y las más oscuras son las más profundas (Goldstein et al., 2003).

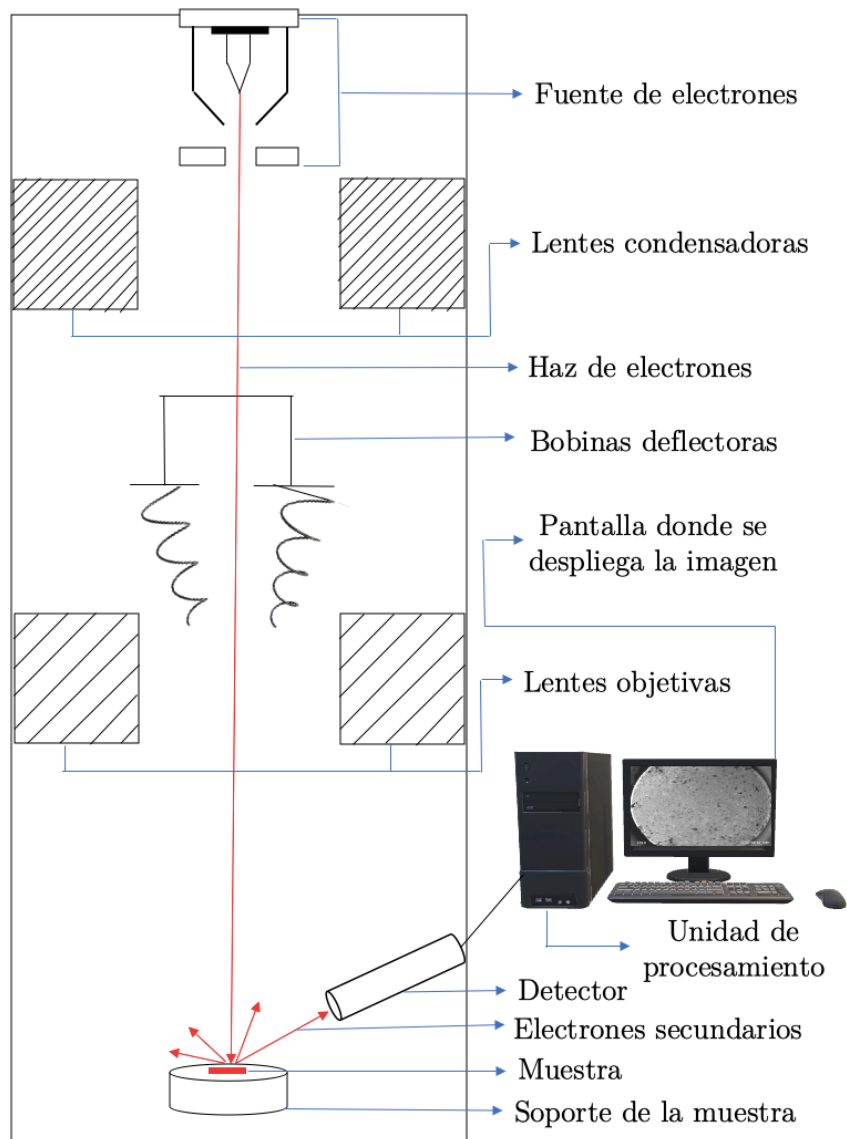


Figura 7. Esquema del funcionamiento del microscopio electrónico de barrido.

Las imágenes de este trabajo se obtuvieron en el microscopio JEOL JIB-4500.

3.3.3 Espectros de EDS y difractogramas de rayos X de las pastillas de TiO_2

3.3.3.1 Espectroscopía de dispersión de energía

La espectroscopía de dispersión de energía (EDS, por *Energy Dispersive Spectroscopy*) es una técnica de caracterización de elementos. Generalmente se lleva a cabo en un SEM como el de la Figura 7, pero se basa en la detección de los rayos X generados por la interacción de un haz de electrones con la muestra. Para producir los rayos X es necesario acelerar los electrones del haz para que alcancen energías entre 5 y 20 KeV. De esta manera tales electrones logran interaccionar con aquéllos de los niveles más internos de los átomos en la muestra, y los expulsan, como se ilustra en la Figura 8 a). Para mantener su estado de mínima energía, los electrones de los niveles superiores en el átomo, decaen y ocupan los sitios anteriormente dejados, produciendo fotones con longitud de onda del orden de los rayos X, como se ilustra en la Figura 8 b) (Goldstein et al., 2003).

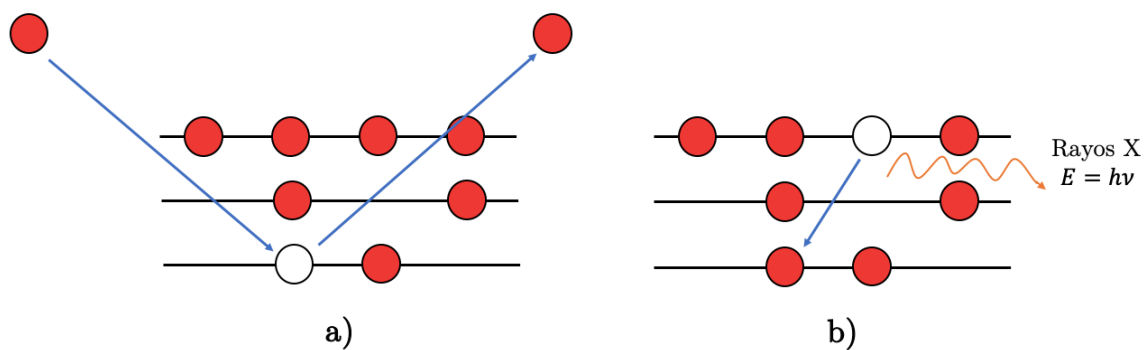


Figura 8. Principio básico del funcionamiento de la técnica de espectroscopía de dispersión de energía: a) expulsión de electrones de los niveles atómicos internos y b) decaimiento de electrones de niveles superiores y emisión de rayos X.

Los rayos X tienen energías características de los niveles energéticos del elemento que los origina. Por lo que es posible identificar los elementos que conforman la muestra utilizando la ley de Moseley:

$$E = c_1(Z - c_2)^2$$

donde c_1 y c_2 son constantes relacionadas con las capas atómicas involucradas, E es la energía del fotón producido y Z es el número atómico del elemento que compone la muestra (Valdespino Padilla, 2013).

Los espectros de EDS en este trabajo se obtuvieron en el equipo JEOL JIB-4500.

3.3.3.2 Difracción de rayos X

La difracción de rayos X (XRD, por *X-Ray Diffraction*) es una técnica de caracterización de materiales cristalinos. Siendo estos los materiales cuyos átomos se acomodan en posiciones periódicas en el espacio.

Los rayos X que se usan en esta técnica son generados de manera similar a los generados en la técnica de EDS, solo que los electrones acelerados inciden en una placa metálica, generalmente de cobre, en cuyo caso se escogen los rayos X característicos de longitud de onda de 1.5404 \AA (Maestre Varea, 2007)

En la técnica de XRD el haz coherente y monocromático de rayos X se hace incidir en la muestra a estudiar, la cual está formada por planos paralelos de átomos, separados por distancias específicas, lo que se ilustra en la Figura 9, en la que por simplicidad solo se presentan dos planos atómicos de una familia de planos con separación interplanar d , y dos rayos del haz que interacciona con dichos planos. Los rayos inciden a un ángulo θ en los planos y son difractados en ese mismo ángulo. Para que los rayos difractados estén en fase y se obtenga un máximo de difracción, es necesario que la diferencia de camino óptico entre ellos sea un múltiplo entero

(n) de su longitud de onda (λ). Para la geometría presentada, esta condición queda expresada en la llamada Ley de Bragg:

$$n\lambda = 2d \operatorname{sen}\theta$$

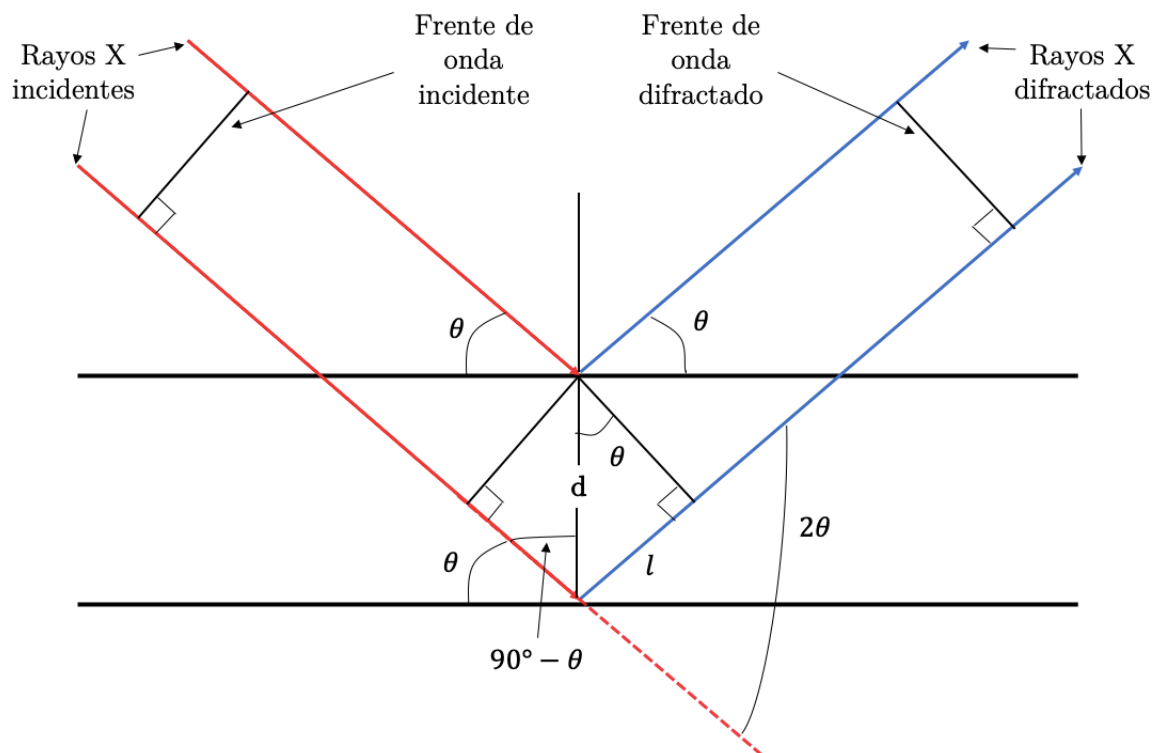


Figura 9. Esquema de la difracción de rayos X en planos atómicos separados por una distancia d .

Esta ley permite determinar la distancia entre los planos atómicos de un cristal, a partir del ángulo de difracción del haz, si se conoce λ .

En la práctica, la luz difractada es captada por un detector que barre un ángulo 2θ (ángulo entre el haz sin difractar y el difractado), con lo que se construye

una gráfica, llamada difractograma, de intensidad de la luz vs 2θ , constituida por picos asociados a distancias interplanares y ángulos donde se satisface la ley de Bragg (Kittel, 1995; Valdespino Padilla, 2013). Así entonces, el análisis de tales difractogramas permite conocer el acomodo de los átomos en el cristal

El equipo utilizado para obtener los difractogramas de esta investigación fue un Phillips X'Pert, que utiliza rayos X correspondientes a la línea K- α del cobre cuya λ es de 1.5404 Å.

3.3.4 Módulo de Young

El módulo elástico longitudinal o módulo de Young es un parámetro que caracteriza la deformación de un material cuando se somete a esfuerzos (William D. Callister, Jr., 2001), el cual es representado con una E . Proporciona la relación entre el esfuerzo $\sigma = F/A$, que es la fuerza aplicada por unidad de área; y la deformación unitaria $\varepsilon = \Delta L/L_0$ que proporciona el cambio en la longitud (ΔL) con respecto a la longitud original (L_0), por lo que considera una deformación uniaxial. Así entonces E se expresa de la siguiente manera, que es válida en el régimen elástico, *i.e.* cuando la relación entre σ y ε es lineal:

$$E = \frac{\sigma}{\varepsilon} = \frac{F/A}{\Delta L/L_0} = \frac{FL_0}{A\Delta L}$$

En este trabajo se midió el módulo de Young de las pastillas mediante la técnica de nanoindentación utilizando el equipo Texture Analyzer TA XT plus de Stable Micro System.

3.3.4.1 Nanoindentación

La nanoindentación es una técnica utilizada para medir el módulo de Young de pequeños volúmenes de material, mediante una prueba donde se aplican esfuerzos de compresión. Se basa en la ley de Hooke, la cual establece que la deformación será directamente proporcional al esfuerzo aplicado sobre el material, siempre y cuando esta no sobrepase el régimen elástico y se deforme de manera permanente (Meza Meza, 2004). El módulo de Young se calcula mediante la pendiente de la curva de esfuerzo-deformación en la zona elástica (lineal), como se muestra en la Figura 10.

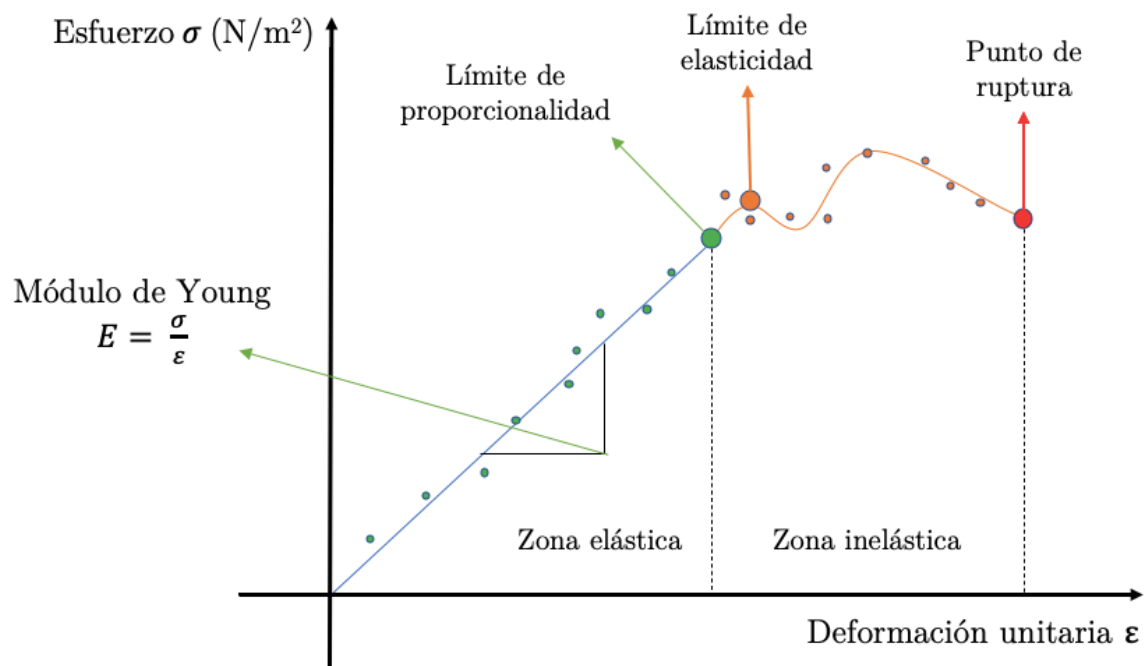


Figura 10. Gráfica de esfuerzo (σ) contra deformación unitaria (ϵ) cuya pendiente en la zona elástica es el módulo de Young E .

Capítulo 4. Resultados y discusión

El capítulo se divide en las siguientes cuatro secciones sobre las pastillas porosas de TiO_2 estudiadas: 1) variación de las condiciones de preparación, donde para cada configuración se elaboraron 5 pastillas; 2) espectro de EDS y difractograma de rayos X; 3) densificación de las pastillas; 4) tamaño de poro y 5) módulo de Young.

4.1 Variación de las condiciones de preparación

A continuación se muestran y discuten los resultados obtenidos en los diferentes grupos de pastillas. En los primeros tres grupos las pastillas se sinterizaron a 1100 °C con masas de $\text{TiO}_2 + \text{PEG}$ de 0.04, 0.05 y 0.06 g, respectivamente. Para el último grupo se fijó la masa en 0.05 g y se sinterizó a 900 °C. En todos los grupos se varió la relación $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ y el tipo de PEG.

4.1.1 Masa de 0.04 g

En el grupo de pastillas preparadas con una masa de $\text{TiO}_2 + \text{PEG}$ de 0.04 g y sinterizadas a 1100 °C, en las que se varió la concentración de $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ en 1:3, 1:4

y 1:5; y el tipo de PEG (PEG3350, PEG8000 y su combinación), se observó a simple vista que hubo desprendimiento de partes de la pastillas, excepto en la de menor concentración (PEG:TiO₂ de 1:5) y menor masa molecular de PEG (PEG3350), como se muestra en las fotografías de la Figura 11. Esto debido a que la menor masa molecular y concentración de PEG generan una presión más baja al sublimarse el PEG durante el sinterizado, la cual es más fácilmente liberada reduciendo el daño.

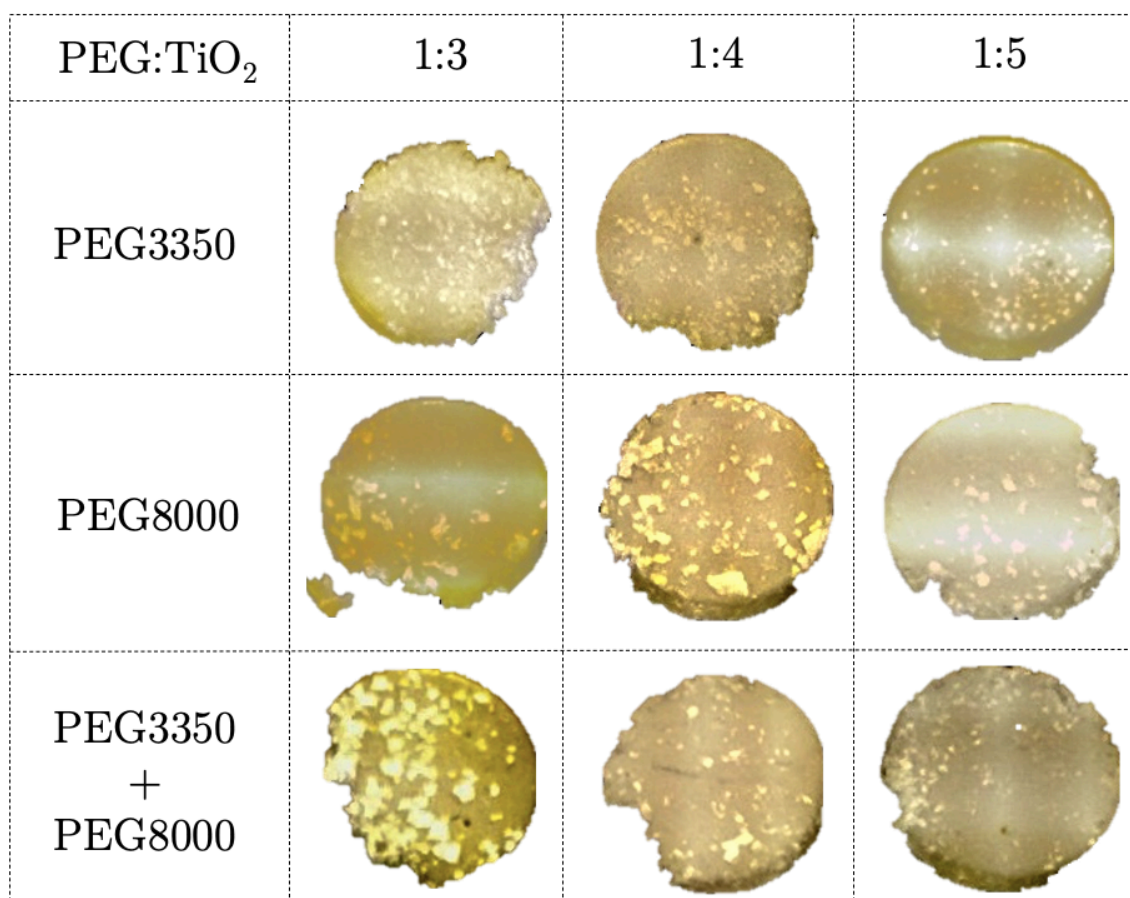


Figura 11. Fotografías de pastillas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.04 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

4.1.2 Masa de 0.05 g

Las micrografías de SEM de las pastillas elaboradas en las mismas condiciones que las anteriores pero con una masa mayor, de 0.05 g se muestran en la Figura 12.

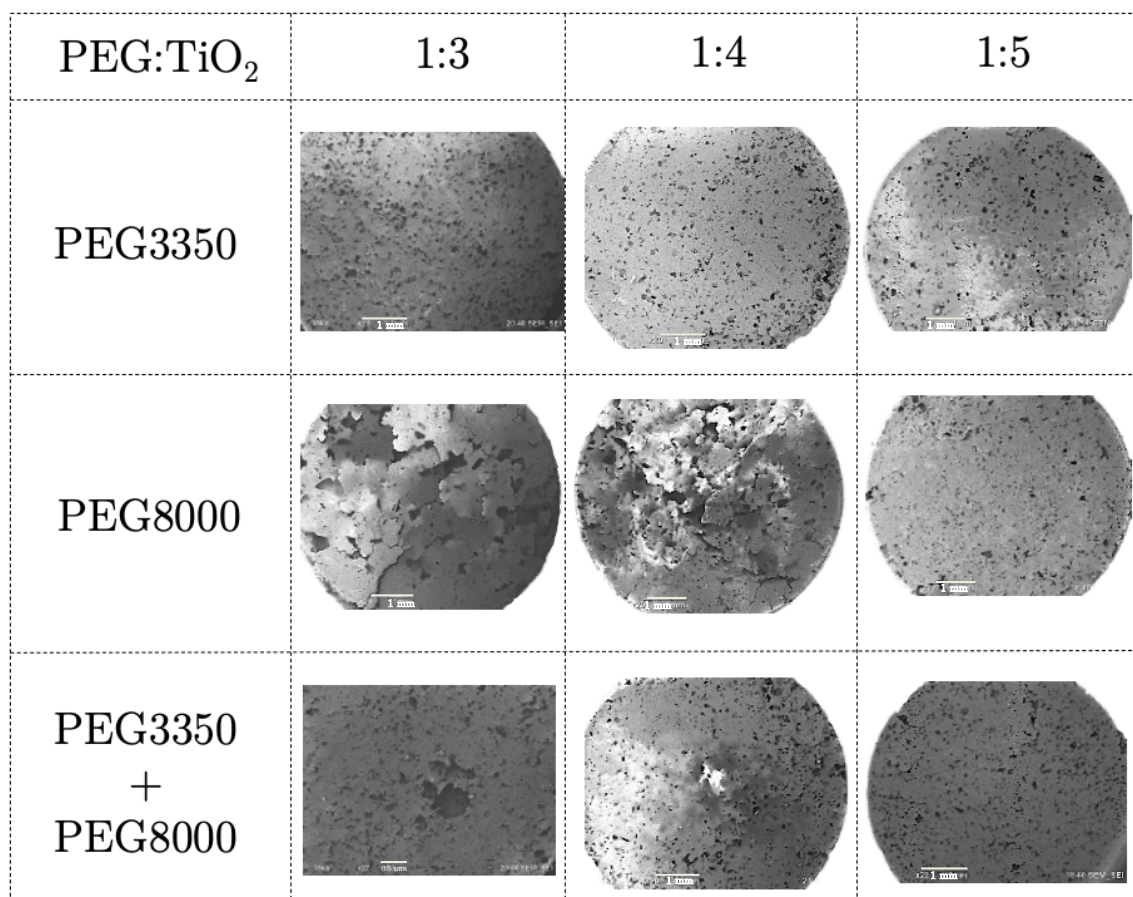


Figura 12. Micrografías de SEM de las pastillas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

El análisis de la influencia de la masa molecular del PEG se realizará analizando los resultados para una concentración dada, empezando con la de menor

concentración de PEG:TiO₂, de 1:3, que corresponde a la columna izquierda de la Figura 12. En dicha columna se observa que para el PEG de menor masa molecular, PEG3350, se obtiene una pastilla completa, con poros y sin fracturas. El incremento en la masa molecular del PEG, al usar PEG8000, produce fracturas, debido a que una mayor masa sublimada produce mayor presión. Cuando se tiene una combinación de PEG3350 y PEG8000 el daño es intermedio. El mismo comportamiento se observa para la concentración PEG:TiO₂ de 1:4 (columna intermedia de la Figura 12). No es así para la concentración de 1:5 (columna derecha de la Figura 12) donde solo se aprecian poros debido a que el contenido de PEG en la pastilla es lo suficientemente pequeño como para disminuir la presión de PEG sublimado en los canales y poros, evitando el ensanchamiento que produce fracturas.

El siguiente análisis es sobre la influencia de la concentración PEG:TiO₂ para una masa molecular de PEG fija. Se comenzará con el PEG8000, que corresponden a las micrografías del renglón intermedio de la Figura 12. De tales imágenes se deduce que una menor concentración de PEG:TiO₂ (de 1:5) favorece la disminución de fracturas hasta el punto de eliminarlas. Este comportamiento al disminuir la concentración de PEG:TiO₂ es observado también para la combinación de PEG3350

con PEG8000 (renglón inferior de la Figura 12). Para el caso del PEG3350 (renglón superior de la Figura 12), no se observan fracturas para ninguna concentración de PEG debido al menor tamaño de los granos de PEG en comparación con la de mayor masa molecular (PEG8000), los cuales dejan un poro más grande al sublimarse.

4.1.3 Masa de 0.06 g

Las pastillas de 0.06 g tiene una distribución de poros poco uniforme, como se aprecia en las micrografías de SEM de la Figura 13, ya que hay zonas donde se concentran más los poros y otras que incluso están desprendidas. Lo que puede deberse a que la mayor masa, a comparación de las de 0.04 y 0.05 g, ocupa un mayor volumen, lo que dificulta el escape del PEG sublimado en el interior de la pastilla, obligándolo a salir formando canales que se ensanchan aún más en su recorrido a la superficie debido a las contribuciones del demás PEG sublimado que se encuentra en su trayectoria. El PEG sublimado preferentemente escapará por los canales más anchos, ensanchándolos aún más, dando lugar a las fracturas y posterior desprendimiento.

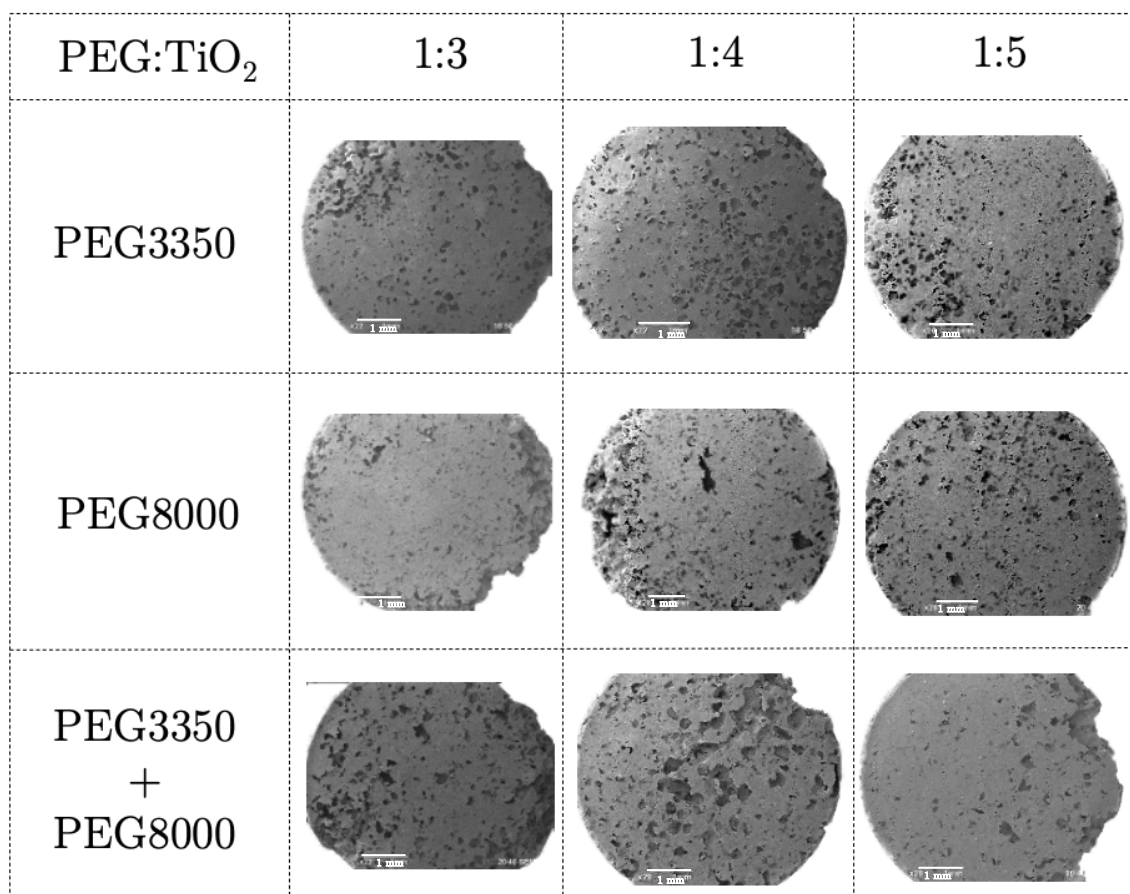


Figura 13. Micrografías de SEM de las pastillas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.06 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

4.1.4 Variación de la temperatura de sinterización

En esta sección se estudió el efecto de disminuir la temperatura de sinterizado a 900 °C, en lugar de 1100 °C, variando además la concentración de PEG:TiO₂ y la masa molecular del PEG, manteniendo la masa de TiO₂ + PEG fija en 0.05 g ya que, de acuerdo a los anteriores resultados, produce las pastillas con poros más uniformes y disminuye la aparición de fracturas. La morfología de las pastillas, de acuerdo a las

micrografías de SEM de la Figura 14 indica poca uniformidad en la distribución de los poros y desprendimiento. Lo que puede deberse a que, a diferencia del sinterizado a 1100 °C, a 900° C la presión del PEG sublimado no es lo suficientemente alta como para crear nuevos canales, provocando que dicha presión se libere por los canales ya existentes, preferentemente por los más anchos, ensanchándolos aún más, al grado de provocar las fracturas que causan el desprendimiento.

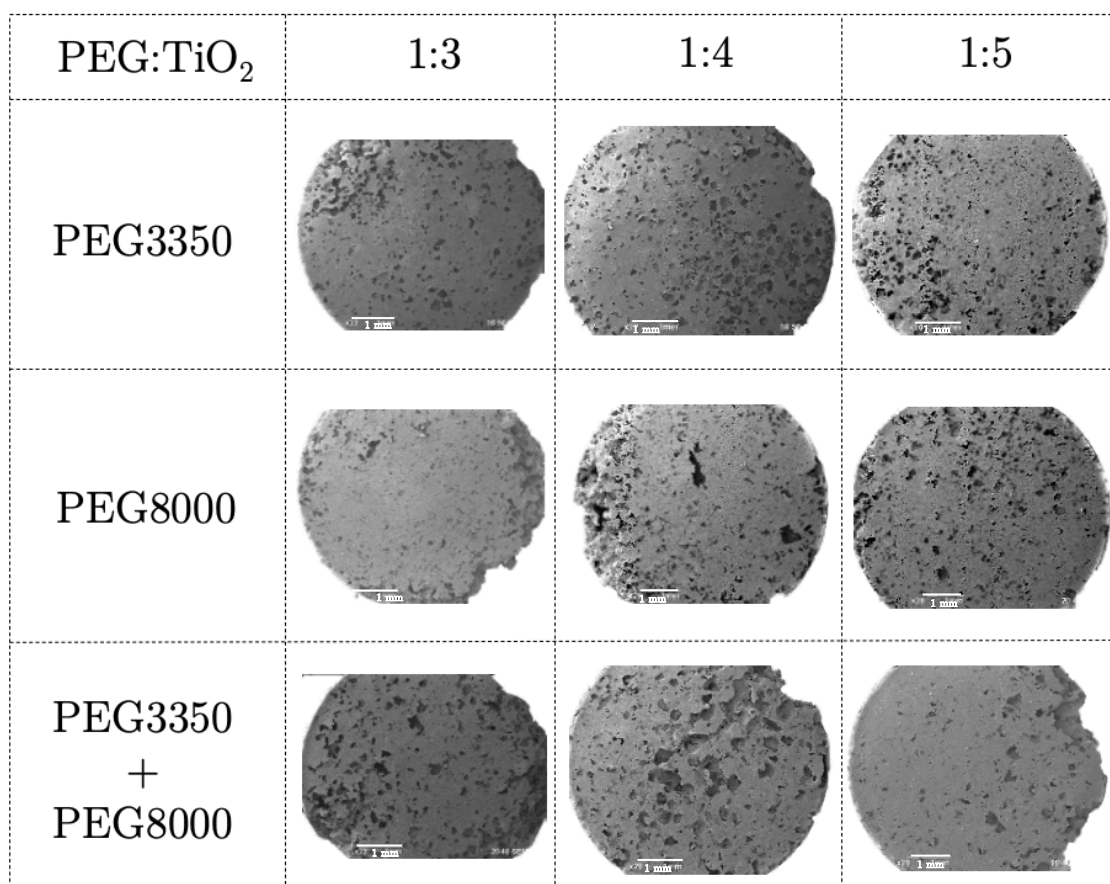


Figura 14. Micrografías de SEM de las pastillas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 900 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

Así entonces, la obtención de pastillas con poros uniformes y sin fracturas se favorece si la masa de $\text{TiO}_2 + \text{PEG}$ usada es de 0.05 g, la concentración de $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ es la menor (1:5) y la temperatura de sinterización es la más alta (1100°C), independientemente de la masa molecular del PEG (3350, 8000 o la combinación). También es favorable si en estas mismas condiciones se incrementa la concentración de $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ a 1:4 y se usa PEG de la menor masa molecular, PEG3350 e incluso con la combinación de PEG3350 con PEG8000 (ver Figura 12). Por ello es que los estudios siguientes del trabajo se concentraron en las muestras elaboradas en las condiciones antes mencionadas, donde se incluye por comparación, la pastilla elaborada con PEG8000 y concentración $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ de 1:4. Así entonces, los estudios subsecuentes de este trabajo se llevaron a cabo con las pastillas elaboradas con PEG de masa molecular de 3350 y 8000, concentración de $\text{PEG}:\text{TiO}_2$ de 1:4 y 1:5, una masa de $\text{TiO}_2 + \text{PEG}$ de 0.05g y temperatura de sinterización de 1100°C .

4.1.5 Corte transversal de las pastillas de TiO_2

A las pastillas recién referidas, elaboradas en las condiciones que favorecen la uniformidad de poros y la ausencia de grietas, se les tomaron micrografías de SEM de su sección transversal, las que se muestran en la Figura 15 (en ellas se excluyeron

las correspondientes a la combinación de PEG por considerarlas un caso intermedio entre las elaboradas con PEG3350 y PEG8000). En dicha figura se observa que para la concentración de PEG:TiO₂ menor (1:5) se tienen poros más aislados, mientras que para una concentración mayor (1:4) los poros están más extendidos e interconectados, lo que se incrementa todavía más con el PEG de mayor masa molecular, y que es congruente con las explicaciones antes proporcionadas.

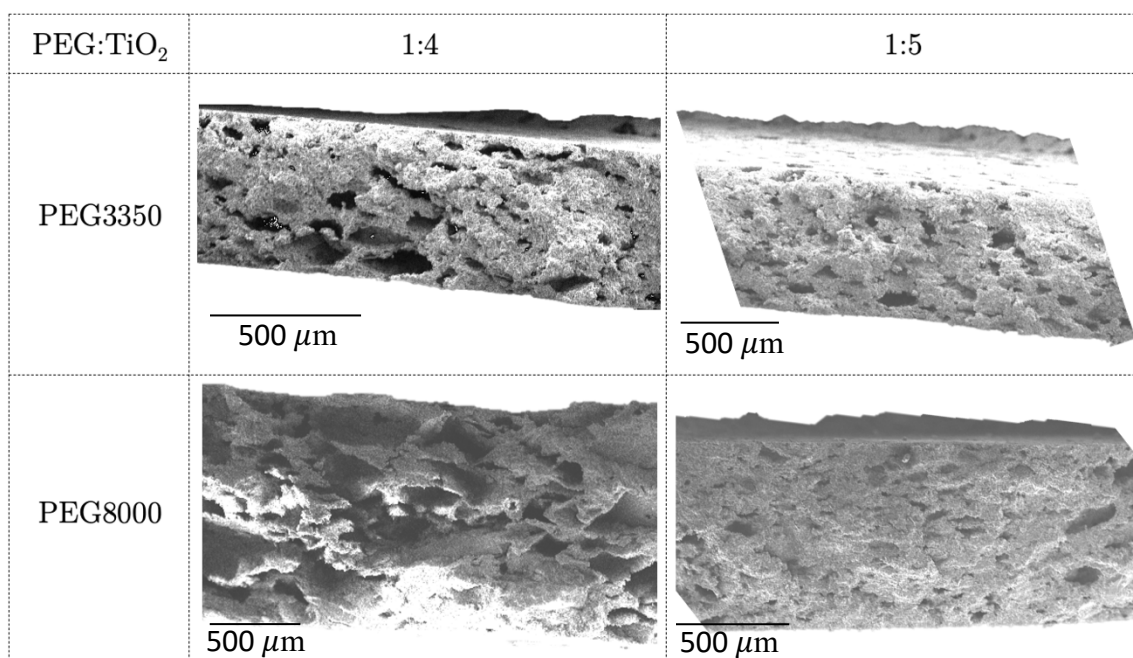


Figura 15. Micrografías de SEM de la sección transversal de pastillas porosas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

4.2 Espectro de EDS y difractograma de rayos X

4.2.1 Espectro de EDS

Todas las pastillas de TiO_2 de esta investigación muestran en sus espectros de EDS, solo los elementos esperados de Ti y O. A manera de ejemplo representativo se presenta en la Figura 16 uno de dichos espectros.

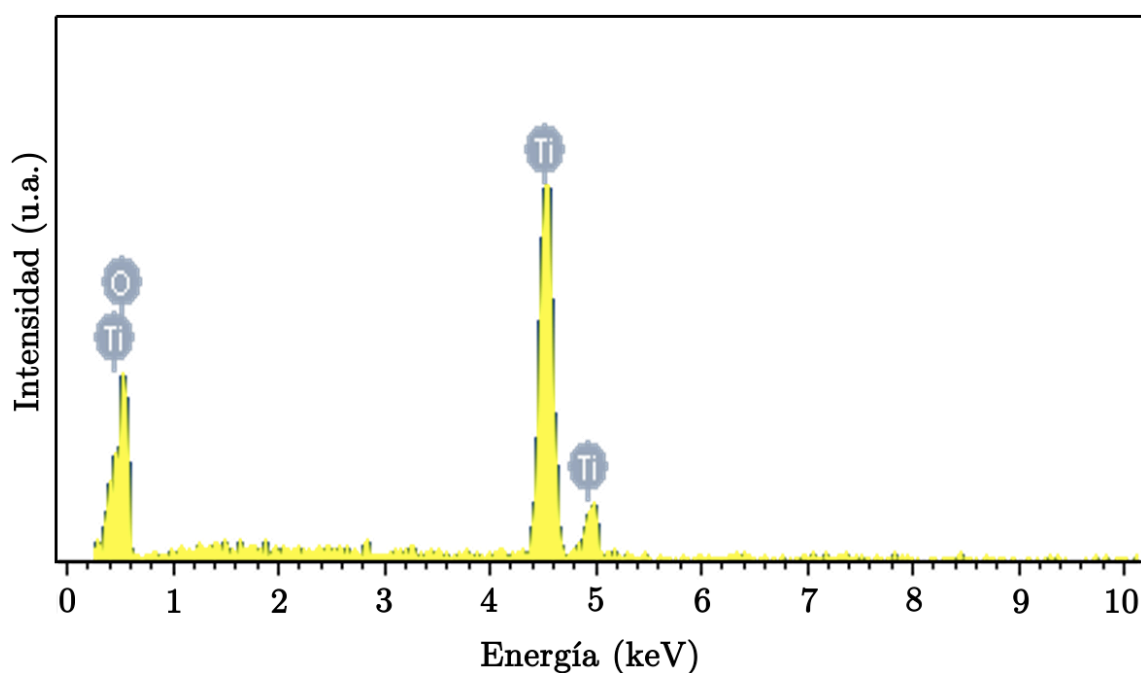


Figura 16. Espectro de EDS de la pastilla de TiO_2 preparada con una masa de 0.04 g, relación 1:3 de PEG: TiO_2 , PEG3350 y sinterización a 1100 °C.

4.2.2 Difractograma de rayos X

Las pastillas porosas de TiO_2 con las que se trabajó en esta tesis presentaron la fase cristalina de rutilo, lo cual se observa en el difractograma representativo de la Figura

17. Resultado esperado porque las temperaturas de sinterización usadas en este estudio, de 900 ° C y 1100 ° C, se escogieron precisamente porque dan lugar a dicha fase, la que tiene mayor módulo de Young y densidad en comparación con la fase anatasa que se obtiene a temperaturas menores (Valdespino et al., 2019).

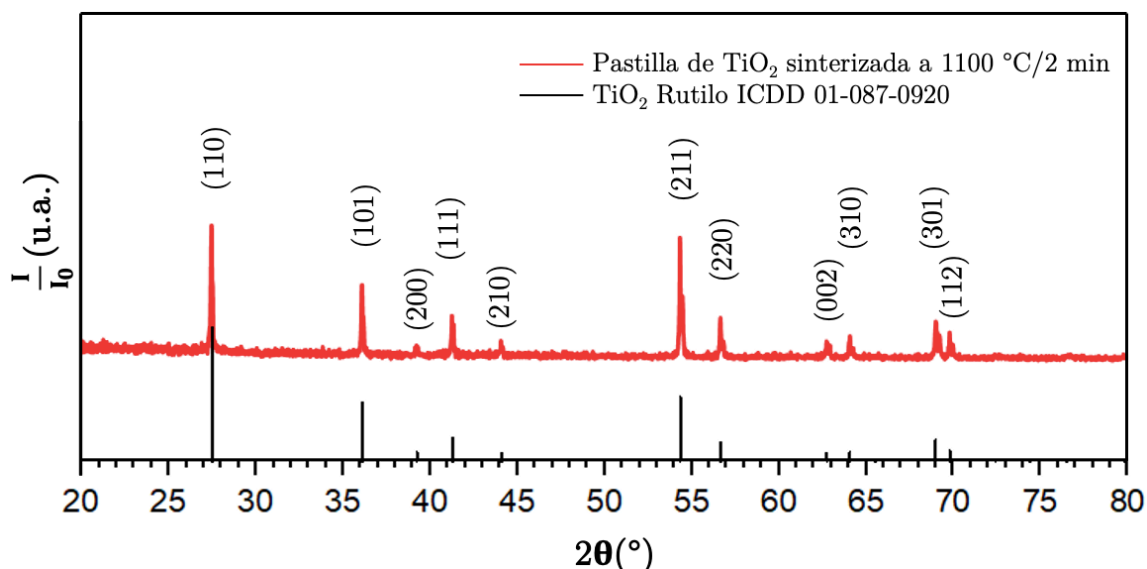


Figura 17. Difractograma normalizado de XRD de una pastilla de TiO₂ fabricada por sol-gel y sinterización rápida en fase líquida.

4.3 Densificación de las pastillas de TiO₂

Una vez calculada la densidad de las pastillas de TiO₂ se obtuvo la densificación, *i.e* el cociente entre la densidad de la pastilla con poros y aquella de una pastilla sin poros. Para ello se usó la densidad del rutilo (4.23 g/cm³). Tal densificación es importante porque permite conocer el porcentaje de porosidad (el complemento a la

densificación) de las pastillas. Las densidades se muestran en la gráfica de la Figura 18. Como puede observarse, para las pastillas elaboradas con una concentración de PEG:TiO₂ de 1:4, la densidad es mayor, de 1.81 g/cm³ para la pastilla elaborada con la menor masa molecular de PEG (3350); disminuye a 1.58 g/cm³ si la masa molecular de PEG se incrementa (8000); y tiene un valor intermedio, de 1.64 g/cm³, para la combinación de PEG 3350 y 8000; resultado asociado al mayor ensanchamiento de los poros al sublimarse un PEG de mayor masa molecular. La disminución en la concentración de PEG:TiO₂, a 1:5, produce pastillas con densidad similar, dentro de las barras de error, independientemente de la masa molecular del PEG (PEG3350, 8000 o la combinación), lo que puede deberse a que la concentración mencionada es ya demasiado baja como para mostrar diferencias apreciables. Cabe notar que, de acuerdo a la explicación dada, la densidad de la pastilla elaborada con PEG3350 y una concentración de 1:4, se esperaba fuera menor que la pastilla elaborada con PEG de la misma masa molecular pero una concentración menor de PEG (de 1:5), lo que podría ser el caso si se consideran las barras de error, que también indicarían densidades similares para las muestras. De las densificaciones observadas se obtiene que la porosidad aproximada es similar en todas las pastillas y tiene un valor de alrededor del 60 %.

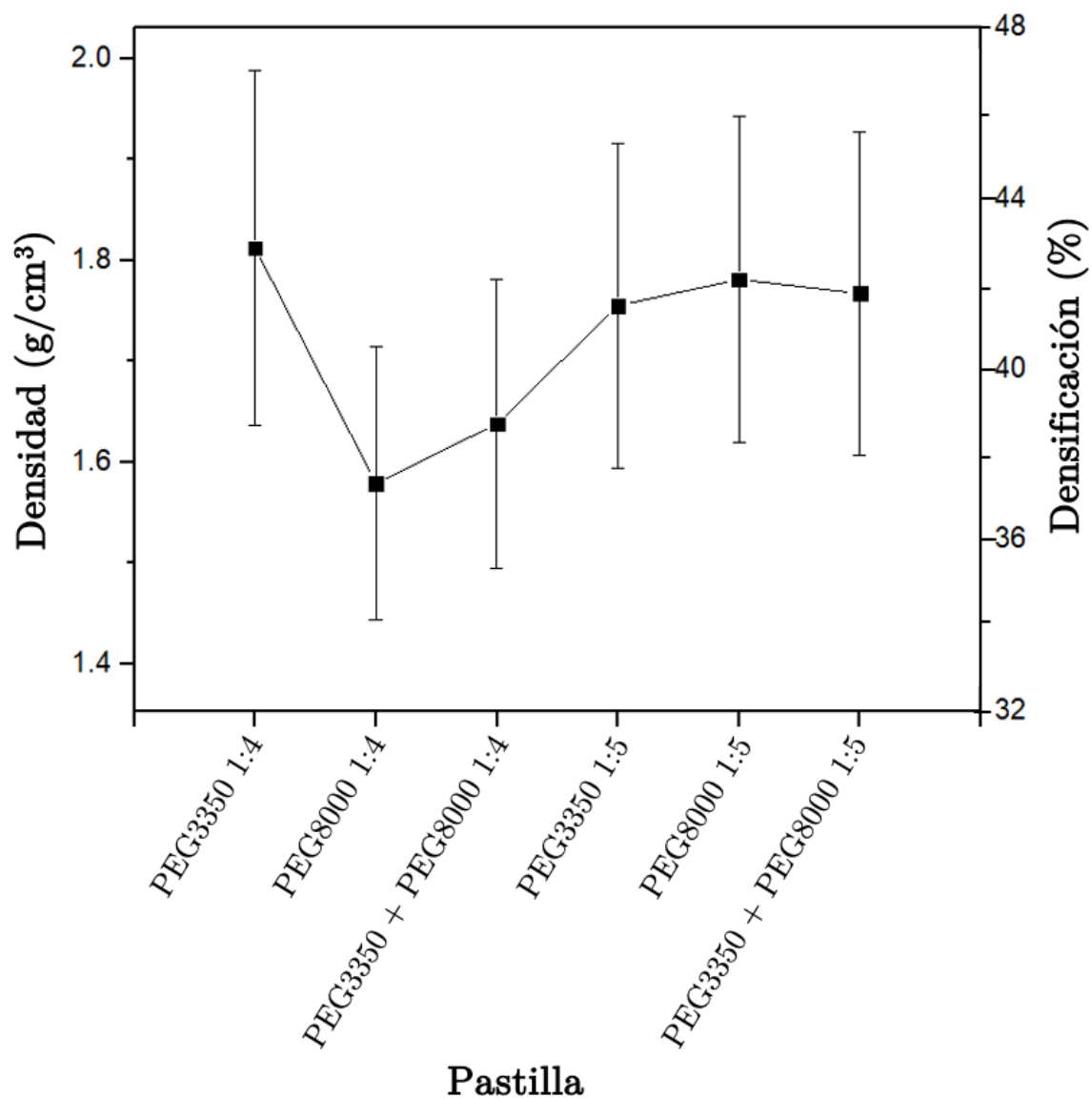


Figura 18. Densidad y densificación de las pastillas porosas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C.

4.4 Tamaño de poro de las pastillas de TiO_2

Los histogramas del tamaño de poro en las pastillas se muestran en la Figura 19.

Para mejorar la estadística se analizaron tres pastillas para elaborar cada

histograma. El tamaño se determinó de la medición del diámetro de los poros, obtenido a partir de las correspondientes micrografías de SEM, como las de la Figura 14, pero amplificadas. Las pastillas analizadas fueron las preparadas con una masa de 0.05 g, sinterizadas a 1100 °C, con PEG de distintas masas moleculares (3350, 8000 y la combinación) y concentraciones de PEG:TiO₂ de 1:4 y 1:5.

El tamaño de poro promedio de las tres pastillas se reporta en la Tabla I. (también se incluye el módulo de Young del que se hablará en la siguiente sección).

Tabla I. Tamaño de poro promedio y módulo de Young de las pastillas de TiO₂ elaboradas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C.

N.º	Relación PEG:TiO ₂	Tipo de PEG	Tamaño de poro promedio (µm)	Módulo de Young (GPa)
1	1:4	PEG3350	72 ± 39	79.58
2	1:4	PEG8000	79 ± 53	64.75
3	1:4	PEG3350 + PEG8000	57 ± 28	88.20
4	1:5	PEG3350	64 ± 28	67.42
5	1:5	PEG8000	59 ± 33	73.10
6	1:5	PEG3350 + PEG8000	58 ± 27	90.32

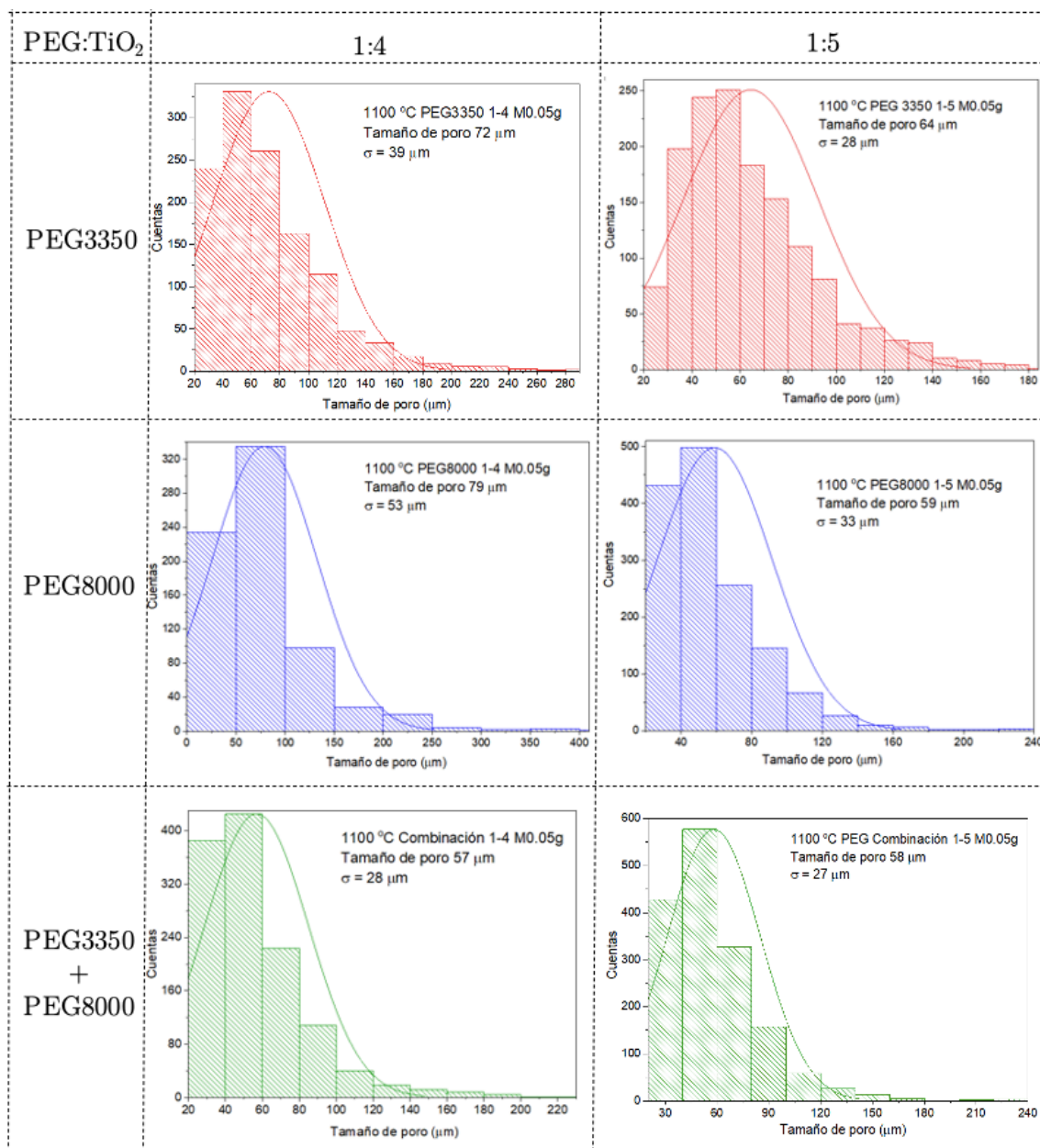


Figura 19. Histogramas de tamaño de poro de las pastillas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, donde se varía la relación PEG:TiO₂ y el PEG utilizado.

Para la menor concentración de PEG:TiO₂, de 1:4, y el PEG de menor masa molecular (PEG3350) se tiene un tamaño de poro promedio, de $72 \pm 39 \mu\text{m}$, que es

más bajo con respecto a un PEG de mayor masa molecular (PEG8000), $79 \pm 53 \mu\text{m}$ (renglones 1 y 2 de la Tabla I, respectivamente), ello como se había mencionado, porque la mayor masa molecular de PEG genera una mayor presión al sublimarse y esto ensancha más los poros. Cabe notar que para la combinación de PEG3350 y PEG8000, se esperaría un tamaño de poro promedio entre los dos anteriores y sin embargo se obtuvo uno más pequeño, de $57 \pm 28 \mu\text{m}$ (ver renglón 3 de la Tabla I), lo que pudiera deberse a que los poros formadas por los granos de PEG3350 dejan de crecer al conectarse con las cavidades y canales generados por el PEG8000, ya que son de mayores dimensiones que los originados por el PEG3350. Así, el PEG sublimado saldrá por los canales más anchos, formando fracturas que no se pueden cuantificar como poros; en cambio en las muestras solo con PEG8000, aunque dichas fracturas se agravan, también se combinan los poros y generan poros más grandes que son cuantificables.

La tendencia arriba descrita es la misma cuando la concentración de PEG:TiO₂ disminuye a 1:5 con la observación adicional de que los tamaños de poro promedio obtenidos con los distintos tipos de PEG (3350, 8000 y la combinación)

son más parecidos entre sí (ver renglones 4 a 6 de la Tabla I) debido a que la concentración de PEG es ya muy baja.

Cabe mencionar que el tamaño de poro promedio obtenido para las pastillas con concentración de PEG:TiO₂ de 1:4 y PEG33500, fue similar al reportado en el trabajo de Valdespino *et al.* (Valdespino et al., 2019), de $77 \pm 34 \mu\text{m}$; pero fue menor en las pastillas de la misma concentración y PEG de mayor masa molecular (PEG8000), lo que se debe a que en tal trabajo se consideró un menor número de poros por pastilla (menos de 100), dándole preferencia a los más grandes, mientras que en este trabajo se contaron, como ya se mencionó, entre 200 y 700 poros por pastilla, tomando en cuenta una mayor cantidad de poros menores a $100 \mu\text{m}$.

4.5 Módulo de Young

En la Tabla I se muestra el módulo de Young de las pastillas porosas de TiO₂ preparadas con una masa de 0.05 g, sinterización a 1100 °C, concentraciones de 1:4 y 1:5 de PEG:TiO₂ y distintas masas moleculares de PEG (3350, 8000 y su combinación). Estos resultados indican que el módulo de Young disminuye si el tamaño de poro promedio aumenta (también es válido para la pastilla con un

tamaño de poro promedio de $72 \pm 39 \mu\text{m}$ si se toman en cuenta las barras de error), lo que se aprecia en la gráfica de la Figura 20. Esto quiere decir que, al aplicar una fuerza sobre la pastilla, esta se deformará con mayor facilidad entre mayor sea el tamaño de los poros distribuidos a lo largo del volumen de la pastilla.

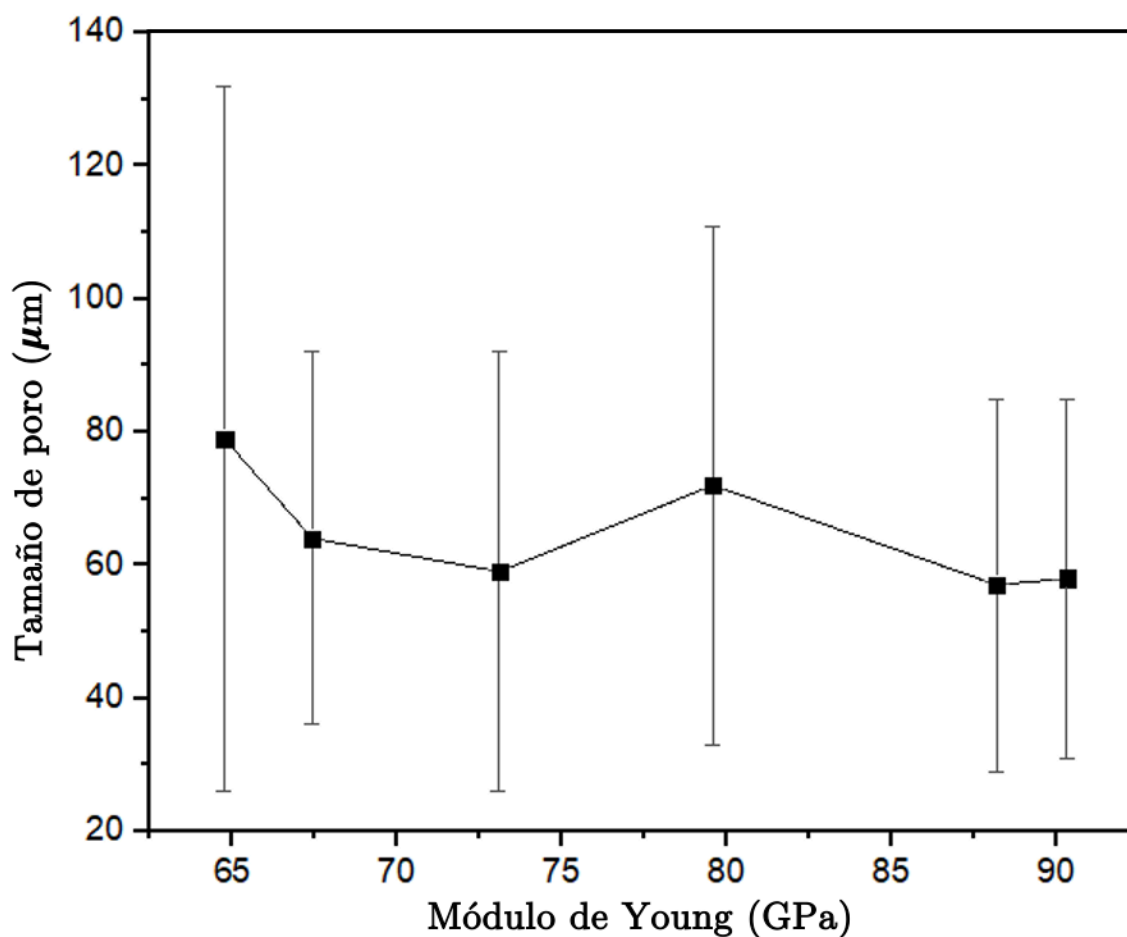


Figura 20. Gráfica del tamaño de poro vs módulo de Young de las pastillas porosas de TiO_2 preparadas con una masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100°C .

Es importante mencionar que las barras de error en la gráfica de la Figura 20 están asociadas a las amplias distribuciones en el tamaño de poro de las pastillas,

distribuciones que como se mencionó, también se observan en el hueso y favorecen la implantación celular (Yang et al., 2001). Además, los valores obtenidos para el módulo de Young pudieron reducirse con respecto a los de TiO_2 en su fase de rutilo (entre 230 y 288 GPa (Chung & Buessem, 1968)), a valores más cercanos a los del hueso (entre 0.05 y 60 GPa (Hutmacher et al., 2007)), favoreciendo la disminución de las microgrietas y consecuente daño causado por la gran diferencia entre el módulo de Young del hueso y de un implante de TiO_2 sin poros.

Capítulo 5. Conclusiones

En esta sección se presentan las conclusiones y se sugiere el trabajo a desarrollarse en el futuro.

5.1 Conclusiones

- Las pastillas microporosas de TiO_2 preparadas por sol-gel y sinterizadas a 900 y 1100 °C por la técnica de sinterización rápida en fase líquida, presentan la fase cristalina del rutilo.
- La disminución en la concentración de PEG: TiO_2 (de 1:3 a 1:4 y 1:5), al igual que la reducción de la masa molecular del PEG (de 8000 a 3350) y el incremento en la temperatura de sinterización (de 900 a 1100°C), disminuyen el tamaño de poro promedio, favorecen la distribución uniforme de poros y reducen las fracturas en las pastillas. Lo que también se favorece si la masa usada de TiO_2 y PEG es de 0.05 g, con respecto a masas menores (de 0.04 g) o mayores (de 0.06 g).
- El uso combinado de PEG3350 y PEG8000, en pastillas elaboradas con concentraciones de PEG: TiO_2 de 1:4 y 1:5; masa de 0.05 g y sinterizadas a 1100 °C, producen tamaños de poro promedio menores que los presentados

en pastillas obtenidas solo con un tipo de PEG (3350 o 8000).

- Un tamaño de poro promedio más chico tiene asociado un módulo de Young más grande, aunque la porosidad, de alrededor del 60%, sea similar. Esto en las pastillas elaboradas con una masa de 0.05 g, sinterización a 1100 °C, concentraciones de PEG:TiO₂ de 1:4 y 1:5; y masa molecular de PEG de 3350, 8000 y su combinación.
- Si las pastillas se elaboran en las condiciones de punto anterior, se obtienen pastillas de TiO₂ con tamaños de poro menores de 100 μm, específicamente entre 58 ± 27 μm y 79 ± 53 μm; con poros interconectados; altas distribuciones de tamaño de poro; y con módulos de Young entre 64.75 y 90.32 GPa. Características buscadas para estudios subsecuentes de andamios que promuevan el crecimiento celular óseo.

5.2 Trabajo a futuro

- Realizar estudios de implantación y proliferación celular en las pastillas porosas de TiO₂ para determinar el tamaño de poro que maximiza tales respuestas.

- Depositar en las pastillas de TiO_2 , recubrimientos de materiales que fomenten aún más el crecimiento celular óseo, como la hidroxiapatita- $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$.
- Recubrir soportes de Ti y TiO_2 , con TiO_2 poroso con las características optimizadas y con el recubrimiento adicional del punto anterior, y estudiar el desempeño del implante *in vivo*.

Literatura citada

1. Adell, R., Lekholm, U., Rockler, B., & Brånemark, P.-I. (1981). A 15-year study of osseointegrated implants in the treatment of the edentulous jaw. *International Journal of Oral Surgery*, 10(6), 387–416. [https://doi.org/10.1016/S0300-9785\(81\)80077-4](https://doi.org/10.1016/S0300-9785(81)80077-4)
2. Arconada, N., Durán, A., Suárez, S., Portela, R., Coronado, J. M., Sánchez, B., & Castro, Y. (2009). Synthesis and photocatalytic properties of dense and porous TiO₂-anatase thin films prepared by sol-gel. *Applied Catalysis B: Environmental*, 86(1), 1–7. <https://doi.org/10.1016/j.apcatb.2008.07.021>
3. Asri, R. I. M., Harun, W. S. W., Samykano, M., Lah, N. A. C., Ghani, S. A. C., Tarlochan, F., & Raza, M. R. (2017). Corrosion and surface modification on biocompatible metals: A review. *Materials Science and Engineering: C*, 77, 1261–1274. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.04.102>
4. Balaganapathi, T., KaniAmuthan, B., Vinoth, S., & Thilakan, P. (2017). Synthesis, characterization and dye adsorption studies of porous brookite and mixed brookite with rutile TiO₂ using PEG assisted sol-gel synthesis process.

Materials Research Bulletin, 91, 114–121.

<https://doi.org/10.1016/j.materresbull.2017.03.036>

5. *Biomaterials Market Global Forecast—2024* / *MarketsandMarkets*. (2019).

Recuperado el 18 de febrero de 2020, de

<https://www.marketsandmarkets.com/Market-Reports/biomaterials-393.html>

6. Burg, K. J. L., Porter, S., & Kellam, J. F. (2000). Biomaterial developments for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 21(23), 2347–2359.

[https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(00\)00102-2](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(00)00102-2)

7. Canillas Pérez, M. (2012). *Materiales basados en óxidos de titanio destinados a implantes para reparación de lesiones del Sistema Nervioso Central* [Tesis de doctorado en ciencias]. Universidad Autónoma de Madrid.

8. Chen, J., Spear, S. K., Huddleston, J. G., & Rogers, R. D. (2005). Polyethylene glycol and solutions of polyethylene glycol as green reaction media. *Green Chemistry*, 7(2), 64–82. <https://doi.org/10.1039/B413546F>

9. Chung, D. H., & Buessem, W. R. (1968). The Voigt-Reuss-Hill (VRH) Approximation and the Elastic Moduli of Polycrystalline ZnO, TiO₂ (Rutile), and α -Al₂O₃. *Journal of Applied Physics*, 39(6), 2777–2782.

<https://doi.org/10.1063/1.1656672>

10. Contreras, R., Sahlin, H., & Frangos, J. A. (2007). Titanate biomaterials with enhanced antiinflammatory properties. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, *80A*(2), 480–485. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.30961>
11. Cunningham, E., Dunne, N., Walker, G., Maggs, C., Wilcox, R., & Buchanan, F. (2010). Hydroxyapatite bone substitutes developed via replication of natural marine sponges. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine*, *21*(8), 2255–2261. <https://doi.org/10.1007/s10856-009-3961-4>
12. Estrada, C., Paz, A. C., & López, L. E. (2006). INGENIERÍA DE TEJIDO ÓSEO: CONSIDERACIONES BÁSICAS. *Revista EIA*, *5*, 93–100.
13. Eylon, D., Boyer, R. R., & Koss, D. A. (1993). *Beta titanium alloys in the 1990's* (CONF-9302103-). Article CONF-9302103-. <https://www.osti.gov/biblio/5509676-beta-titanium-alloys>
14. Figueroa Martínez, O. (2017). *Manufactura y procesamiento de materiales avanzados CERMETS base alúmina reforzados con partículas de plata*. [Tesis de licenciatura en ingeniería industrial]. Universidad Autónoma del estado de México.
15. Finch, J. (2011). The ancient origins of prosthetic medicine. *The Lancet*, *377*(9765), 548–549. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60190-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60190-6)

16. George Rojas, G. (2015). *Nucleación y Crecimiento de Películas Delgadas de BiFeO₃ Dopadas con Ba²⁺, Co²⁺ y Ni²⁺: Efecto Ferroeléctrico y Ferromagnético en Función del Grado de Distorsión R3c*. [Tesis de doctorado en ciencias]. Centro de Investigación en Materiales Avanzados.
17. German, R. M., Suri, P., & Park, S. J. (2009). Review: Liquid phase sintering. *Journal of Materials Science*, 44(1), 1–39. <https://doi.org/10.1007/s10853-008-3008-0>
18. Goldstein, J., Newbury, D. E., Joy, D. C., Lyman, C. E., Echlin, P., Lifshin, E., Sawyer, L., & Michael, J. R. (2003). *Scanning Electron Microscopy and X-Ray Microanalysis* (Third Edition). Springer US. [10.1007/978-1-4615-0215-9](https://doi.org/10.1007/978-1-4615-0215-9)
19. Haugen, H. J., Monjo, M., Rubert, M., Verket, A., Lyngstadaas, S. P., Ellingsen, J. E., Rønold, H. J., & Wohlfahrt, J. C. (2013). Porous ceramic titanium dioxide scaffolds promote bone formation in rabbit peri-implant cortical defect model. *Acta Biomaterialia*, 9(2), 5390–5399. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2012.09.009>
20. Hench, L. L., & West, J. K. (1990). The sol-gel process. *Chemical Reviews*, 90(1), 33–72. <https://doi.org/10.1021/cr00099a003>

21. Hernández M. (2013). *Síntesis de pigmentos cerámicos por métodos no convencionales : Técnica Sol-Gel*. [Tesis de doctorado en ciencias]. Universidad Nacional de Colombia. 11-15 pp.
22. Huebsch, N., & Mooney, D. J. (2009). Inspiration and application in the evolution of biomaterials. *Nature*, *462*(7272), 426–432. <https://doi.org/10.1038/nature08601>
23. Hutmacher, D. W., Schantz, J. T., Lam, C. X. F., Tan, K. C., & Lim, T. C. (2007). State of the art and future directions of scaffold-based bone engineering from a biomaterials perspective. *Journal of Tissue Engineering and Regenerative Medicine*, *1*(4), 245–260. <https://doi.org/10.1002/term.24>
24. J. J. Polmear, Titanium alloys, in: *Light Alloys*, Edward Arnold Publications, London, 1981 (Chapter 6).
25. Juan Manuel Fernandez. (2011). *Estudios de biocompatibilidad de polímeros sintéticos y su aplicación en Ingeniería de tejido óseo*. [Tesis de doctorado en ciencias]. Universidad Nacional de la Plata.

26. Kanaya, K., & Okayama, S. (1972). Penetration and energy-loss theory of electrons in solid targets. *Journal of Physics D: Applied Physics*, 5(1), 43–58.
<https://doi.org/10.1088/0022-3727/5/1/308>
27. Karageorgiou, V., & Kaplan, D. (2005). Porosity of 3D biomaterial scaffolds and osteogenesis. *Biomaterials*, 26(27), 5474–5491.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2005.02.002>
28. Kittel, C. (1995). *Introducción a la física del estado sólido* (3a ed.). Reverte.
29. Langer, R., & Vacanti, J. P. (1993). Tissue engineering. *Science*, 260(5110), 920–926. <https://doi.org/10.1126/science.8493529>
30. Liu, X., Chu, P. K., & Ding, C. (2004). Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 47(3), 49–121.
<https://doi.org/10.1016/j.mser.2004.11.001>
31. Loca, D., Narkevica, I., & Ozolins, J. (2015). The effect of TiO₂ nanopowder coating on in vitro bioactivity of porous TiO₂ scaffolds. *Materials Letters*, 159, 309–312. <https://doi.org/10.1016/j.matlet.2015.07.017>

32. Maestre Varea, D. (2007). *Crecimiento y caracterización mediante técnicas de microscopía, de nano-y microestructuras de SnO₂ Y TiO₂* [Tesis de doctorado en ciencias]. Universidad Complutense de Madrid.
33. Mehrizad, A., Gharbani, P., & Motameni Tabatabaii, S. (2009). Synthesis of nanosized TiO₂ powder by Sol-Gel method in acidic conditions. *Journal of the Iranian Chemical Research*, 2, 145–149.
34. Meza Meza, J. M. (2004). *Técnicas De Indentación Aplicadas Al Estudio De Propiedades Mecánicas De Recubrimientos Cerámicos De Nitruro De Titanio* [Tesis de maestría]. Universidad Nacional de Colombia.
35. Mikos, A. G., Sarakinos, G., Lyman, M. D., Ingber, D. E., Vacanti, J. P., & Langer, R. (1993). Prevascularization of porous biodegradable polymers. *Biotechnology and Bioengineering*, 42(6), 716–723.
<https://doi.org/10.1002/bit.260420606>
36. Moisés Hinojosa Rivera, & Martín Edgar Reyes Melo. (2001). La rugosidad de las superficies: Topometría. *Ingenierías*, IV(11), 27–33.
37. Moreno Burriel, B., Carballo, M., & Jurado Egea, J. R. (2009). *Una revisión del uso del TiO₂ en terapias e ingeniería tisular*.
<https://digital.csic.es/handle/10261/36667>

38. Neoh, K. G., Hu, X., Zheng, D., & Kang, E. T. (2012). Balancing osteoblast functions and bacterial adhesion on functionalized titanium surfaces. *Biomaterials*, *33*(10), 2813–2822.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2012.01.018>
39. *Orthopedic Biomaterials Market Size to Hit US\$ 26 Bn by 2026*. (2019). Recuperado el 19 de febrero de 2020, de <https://www.acumenresearchandconsulting.com/orthopedic-biomaterials-market>
40. Pérez, E. E. (2013). *Desarrollo de recubrimientos funcionales obtenidos por proceso sol-gel basados en sílice y partículas de baja dimensionalidad para aplicaciones industriales* [Tesis de doctorado en ciencias]. Universidad Complutense de Madrid.
41. *Prótesis de rodilla: Número de operaciones por países 2017*. (2019). Statista.
<https://es.statista.com/estadisticas/634751/numero-de-protesis-de-rodilla-colocadas-en-paises-de-la-ocde/>
42. Q. Chen, J. A. Roether, & A. R. Boccaccini. (2008). *Chapter 6: Tissue Engineering Scaffolds from Bioactive Glass and Composite Materials* (Vol. 4). Eds. N Ashammakhi, R Reis, & F Chiellini.

43. R. O. Ritchie, "Role of Fracture Mechanics in Life Prediction and Quality Control of Medical Implants," presented at the Materials and Processes for Medical Devices Conference, St. Paul, Minnesota, 2004.
44. Ramakrishna, S., Murugan, R., & Kumar, T. . S. S. (2010). *Biomaterials: a nano approach*. CRC Press/Taylor & Francis.
45. Ratner, B. D., & Bryant, S. J. (2004). Biomaterials: Where We Have Been and Where We Are Going. *Annual Review of Biomedical Engineering*, 6(1), 41–75.
<https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.6.040803.140027>
46. Ratner, B. D., Hoffman, A. S., Schoen, F. J., & Lemons, J. E. (1996). *Biomaterials Science - An Introduction to Materials in Medicine*.
47. Rezwan, K., Chen, Q. Z., Blaker, J. J., & Boccaccini, A. R. (2006). Biodegradable and bioactive porous polymer/inorganic composite scaffolds for bone tissue engineering. *Biomaterials*, 27(18), 3413–3431.
<https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2006.01.039>
48. Rincón, M., Rodríguez, A., Londoño, M. E., & Echavarría, A. (2007). Fabricación y caracterización de una matriz tridimensional de hidroxiapatita macroporosa para aplicación en ingeniería de tejidos óseos. *Revista EIA*, 7, 87–95.

49. Rojas Cervantes, L. M. (2012). *Diseño y síntesis de materiales “a medida” mediante el método SOL-GEL*. Editorial UNED.
50. Romero Villareal, C. (2015). *Efecto del tamaño de poro en el comportamiento biomecánico y biofuncional de implantes de titanio*. Escuela Técnica Superior de Ingeniería Universidad de Sevilla.
51. S. Kurtz, K. Ong, E. Lau, F. Mowat, and M. Halpern, “Projection of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030,” *J. Bone Joint Surg. Am.*, vol. 89, no. 4, pp. 780–785, Apr. 2007.
52. Sahlin, H., Contreras, R., Gaskill, D. F., Bjursten, L. M., & Frangos, J. A. (2006). Anti-inflammatory properties of micropatterned titanium coatings. *Journal of Biomedical Materials Research. Part A*, 77(1), 43–49.
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.30642>
53. Salgado, A. J., Coutinho, O. P., & Reis, R. L. (2004). Bone Tissue Engineering: State of the Art and Future Trends. *Macromolecular Bioscience*, 4(8), 743–765.
<https://doi.org/10.1002/mabi.200400026>
54. Schmidt-Mende, L., & Grätzel, M. (2006). TiO₂ pore-filling and its effect on the efficiency of solid-state dye-sensitized solar cells. *Thin Solid Films*, 500(1), 296–301. <https://doi.org/10.1016/j.tsf.2005.11.020>

55. Sopyan, I., & Kaur, J. (2009). Preparation and characterization of porous hydroxyapatite through polymeric sponge method. *Ceramics International*, *35*(8), 3161–3168. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2009.05.012>
56. Suzuki, R., & Frangos, J. A. (2000). Inhibition of inflammatory species by titanium surfaces. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, *372*, 280–289. <https://doi.org/10.1097/00003086-200003000-00031>
57. Thurston, A. J. (2007). Paré and Prosthetics: The Early History of Artificial Limbs. *ANZ Journal of Surgery*, *77*(12), 1114–1119. <https://doi.org/10.1111/j.1445-2197.2007.04330.x>
58. Tziampazis, E., Kohn, J., & Moghe, P. V. (2000). PEG-variant biomaterials as selectively adhesive protein templates: Model surfaces for controlled cell adhesion and migration. *Biomaterials*, *21*(5), 511–520. [https://doi.org/10.1016/S0142-9612\(99\)00212-4](https://doi.org/10.1016/S0142-9612(99)00212-4)
59. Valdespino, D., Rojas-George, G., Muñoz-Saldaña, J., Moreno-Murguía, B., & Cruz-Jáuregui, Ma. (2019). Controlling micro-porous size in TiO₂ pellets processed by sol-gel and rapid liquid phase sintering. *Ceramics International*, *45*(12), 14510–14516. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2019.04.154>

60. Valdespino Padilla, D. (2013). *Películas delgadas multiferroicas de YCrO₃ depositadas por ablación laser y erosión iónica: Crecimiento y caracterización ferroeléctrica y magnética*. [Tesis de maestría en ciencias]. Universidad Nacional Autónoma de México.
61. Valdespino Padilla, D. (2019). *Preparación y estudio de soportes porosos de TiO₂ con recubrimiento de fosfato de calcio para el crecimiento de células óseas*. [Tesis de doctorado en ciencias]. CICESE.
62. William D. Callister, Jr. (2001). *Fundamentals of Materials Science and Engineering* (5a ed.). John Wiley & Sons, Inc. 147-157 pp.
63. Wu, S., Liu, X., Yeung, K. W. K., Liu, C., & Yang, X. (2014). Biomimetic porous scaffolds for bone tissue engineering. *Materials Science and Engineering: R: Reports*, 80, 1–36. <https://doi.org/10.1016/j.mser.2014.04.001>
64. Zhao, K., Tang, Y.-F., Qin, Y.-S., & Wei, J.-Q. (2011). Porous hydroxyapatite ceramics by ice templating: Freezing characteristics and mechanical properties. *Ceramics International*, 37(2), 635–639. <https://doi.org/10.1016/j.ceramint.2010.10.003>