

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 807 873**

51 Int. Cl.:

C04B 28/00	(2006.01)	B33Y 40/00	(2010.01)
C04B 28/04	(2006.01)	C04B 111/00	(2006.01)
C04B 35/01	(2006.01)	B22F 3/00	(2006.01)
C04B 35/447	(2006.01)	B22F 3/105	(2006.01)
C04B 35/56	(2006.01)	C04B 35/111	(2006.01)
C04B 35/565	(2006.01)	C04B 35/14	(2006.01)
C04B 35/58	(2006.01)	C04B 35/16	(2006.01)
C04B 35/634	(2006.01)	C04B 35/46	(2006.01)
C04B 35/632	(2006.01)	B33Y 70/00	(2010.01)
A61C 13/00	(2006.01)	B22F 1/00	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **07.10.2016 PCT/DK2016/050323**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **13.04.2017 WO17059866**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.10.2016 E 16788417 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **29.04.2020 EP 3359318**

54 Título: **Método para impresión 3D empleando una suspensión**

30 Prioridad:

09.10.2015 DK 201570645

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

24.02.2021

73 Titular/es:

**PARTICLE3D APS (100.0%)
Oslogade 1
5000 Odense C, DK**

72 Inventor/es:

**ANDERSEN, MORTEN ØSTERGAARD;
JENSEN, MARTIN BONDE y
SLOTS, CASPER**

74 Agente/Representante:

ELZABURU, S.L.P

ES 2 807 873 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Método para impresión 3D empleando una suspensión

Campo técnico de la invención

5 La presente invención se refiere a un proceso para la impresión 3D. En particular, la presente invención se refiere al uso de una materia prima en procesos de impresión 3D.

Antecedentes de la invención

10 La fabricación de aditivos, conocida popularmente como impresión 3D o fabricación FreeForm (forma libre), se ha convertido en una tecnología ampliamente distribuida en muchos sectores industriales para la preparación de prototipos de productos y representaciones físicas de diseños virtuales. La tecnología también tiene el potencial para revolucionar la producción, puesto que permite la producción rápida y descentralizada de productos personalizados. Esto es debido al bajo coste de inversión y de requisitos de espacio para el equipo necesario, los materiales y la maquinaria, comparado con los métodos de fabricación tradicionales, tales como el vaciado, el moldeo y el mecanizado. Sin embargo, el limitado número de materiales que son capaces de imprimir la mayoría de las impresoras 3D limita gravemente el potencial para producir un producto final empleando la impresión 3D. Las impresoras 3D más habituales, tales como las que se basan en el depósito fundido de filamentos, la estereolitografía o la inyección de tinta, solo son capaces de imprimir un número limitado de materiales poliméricos. Ciertas impresoras 3D, tales como las que solidifican un polvo usando un láser o electrones, son capaces de imprimir materiales metálicos y cerámicos, además de polímeros. Pero, habitualmente, estas impresoras son caras, solo pueden imprimir un material cada vez, y se basan en fuentes de polvos potencialmente peligrosas y componentes vulnerables, tales como espejos y lentes. Por tanto, son necesarios otros métodos de fabricación de aditivos que puedan imprimir en una amplia gama de materiales, que combinen más de un material en una impresión, y que empleen una maquinaria barata, segura y sencilla.

25 El moldeo robotizado ("robocasting"), también conocido como escritura de tinta directa, es una técnica de fabricación de aditivos diferente que surgió a finales de los noventa. Se basa en extrusionar una tinta a través de una boquilla sobre una etapa. La boquilla, la etapa o ambas después se mueven en las direcciones X, Y e Z siguiendo instrucciones de código g programables que permiten la extrusión de tinta solo en lugares específicos. Mediante el depósito de una capa sobre otra, se construye un objeto 3D. El objeto final después puede posprocesarse mediante sinterización, que quema/evapora el contenido líquido y orgánico remanente y funde las partículas individuales. También pueden usarse otros métodos de posprocesamiento.

30 Existen diversas tintas, pero las tintas que son suspensiones o suspensiones espesas de partículas son particularmente interesantes, puesto que se puede lograr una alta carga de sólidos con dichas tintas. Cuando las tintas en partículas se depositan y el disolvente se retira, por ejemplo, mediante evaporación o quemado, solo permanece el contenido sólido, con unos huecos en los que el contenido líquido conduce a una porosidad y/o encogimiento del objeto final. La porosidad debilita ciertas propiedades físicas del objeto final, tales como la resistencia mecánica y, por tanto, resulta indeseable en muchas aplicaciones.

35 Por desgracia, una mayor carga de sólidos provoca que la suspensión tenga una mayor viscosidad, puesto que más partículas se ponen en contacto entre sí, lo cual provoca una mayor fricción. Cuando se aplica presión a una suspensión de partículas, cualquier líquido no unido se retira en primer lugar, dejando detrás las partículas sólidas.

40 Otras tintas se basan en compuestos orgánicos volátiles (COV) que se evaporan después de depositar el gel, y muchos de estos COV ahora se considera que son perjudiciales para la salud humana.

Otras tintas tienen una base de agua. El agua puede reaccionar con las partículas, catalizar reacciones con los coloides o sustancias disueltas o gases que pueden reaccionar con las partículas.

Otras tintas comprenden compuestos que no son biocompatibles. Los objetos fabricados a partir de estas tintas deben tratarse, por ejemplo, mediante desunión/sinterización antes de poder ser utilizados médicamente.

45 Un tratamiento de posimpresión habitual es la sinterización, durante la cual el contenido en compuestos orgánicos de la tinta se quema, dejando solo el contenido en partículas. La sinterización de la mayoría de los metales y de algunos materiales cerámicos en aire reactivo los altera químicamente y puede producir un material no deseado; por ejemplo, el oxígeno en el aire atmosférico puede oxidar los metales para producir el óxido metálico. La sinterización de estos materiales habitualmente requiere un horno de sinterización complejo y caro, capaz de aplicar gases protectores y/o reductores o vacío a la cámara.

50 Además, para algunas aplicaciones en las que los gases de salida de la sinterización no están bien controlados, puede resultar problemático el desarrollo de gases tóxicos que contienen heteroátomos orgánicos, tales como nitrógeno, azufre y fósforo. El documento CN104725046 describe un método rápido para imprimir prototipos 3D de una suspensión de polvo cerámico de alúmina-circonia-carbono que contiene ácido esteárico.

Por tanto, en la técnica son necesarias materias primas/tintas mejoradas en procesos de impresión 3D.

Sumario de la invención

Los presentes inventores han identificado una materia prima/tinta para procesos de impresión 3D. La materia prima usada en el método de la presente invención puede tener varias ventajas:

- 5 - Puede ser necesaria una menor presión de extrusión y/o una sección transversal de la boquilla más pequeña para el equipo de impresión 3D;
- Es posible una lubricación mejorada del contenido en partículas, con lo que se disminuye la fricción interpartículas, reduciendo la viscosidad de la suspensión y permitiendo el uso de una mayor carga de sólidos con menores temperaturas de extrusión y boquillas más pequeñas;
- 10 - Puede lograrse una mejor unión a las partículas, evitando con ello que el líquido se retire por compresión de la suspensión de partículas cuando se aplica presión, dejando un polvo seco y no imprimible;
- Puede estar exento de agua. El agua puede presentar un problema, puesto que es un buen medio para que se produzcan reacciones químicas, tales como la oxidación de las partículas metálicas y la hidratación y la sedimentación de partículas cerámicas;
- 15 - Puede estar exento de compuestos orgánicos volátiles (COV);
- La tinta puede generar un gas protector y/o reductor durante la sinterización, evitando con ello un equipo de sinterización caro; y/o
- La fase líquida puede contener solo hidrógeno, carbono y oxígeno;
- La fase líquida puede ser sólida a temperatura ambiente, pero líquida a temperaturas elevadas. Esto permite que la suspensión pueda imprimirse cuando se calienta y que solidifique después del depósito, por ejemplo, a temperatura ambiente.
- 20 - La materia prima puede contener solo compuestos biocompatibles y/o compuestos que se encuentran normalmente en el cuerpo humano. Muchas tintas habituales se basan en compuestos no biocompatibles que deben quemarse antes de que pueda usarse el objeto, y la tinta de los inventores puede emplearse sin cambios para objetivos médicos con la fase líquida en su sitio, todavía líquida o solidificada.
- 25

En resumen, la presente invención se refiere a un método para la impresión 3D de una suspensión que comprende 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico (suspendido) y/o un material que contiene carbono (suspendido), en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y al menos 5% en peso de la suspensión total de uno o más ácidos grasos, preferiblemente ácidos grasos con más de 8 átomos de carbonos.

30

Por tanto, un objeto de la presente invención se refiere al suministro de un método mejorado para la impresión 3D.

En particular, un objeto de la invención consiste en proporcionar un método para la impresión 3D que resuelve los problemas mencionados anteriormente de la técnica anterior.

La presente invención se refiere al uso de una suspensión que comprende:

- 35 • 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y

• al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;

en un proceso de impresión 3D.

- 40 Otro aspecto de la presente invención consiste en proporcionar un proceso para la impresión 3D de un objeto tridimensional (3D), comprendiendo dicho proceso:

a) proporcionar una suspensión que comprende:

- 45 • 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y

• al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;

b) realizar una impresión 3D del objeto usando la suspensión como materia prima; y

c) opcionalmente, solidificar el material impreso, por ejemplo, mediante un método seleccionado del grupo que consiste en sinterizar, fundir y/o infiltrar el material impreso en 3D.

Otro aspecto de la presente invención se refiere a un kit que comprende una impresora y una suspensión que comprende:

- 5 - 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y
- al menos 5% en peso de la suspensión total de uno o más ácidos grasos.

Breve descripción de las figuras

10 La figura 1 muestra fotos de microscopía electrónica de barrido ("scanning electron microscopy", SEM) de β -fosfato de tricalcio (TCP) impreso usando dos composiciones de tinta diferentes:

(1) Contiene 1,25 g de hidroxietilcelulosa (HEC), 15 g de H₂O y 15 g de TCP.

(2) Contiene 5 g de ácido oleico y 25 g de fosfato de tricalcio.

15 Se muestran muestras no sinterizadas y sinterizadas (1050 °C, 2 h), como son las muestras sinterizadas 1x o 2x revestidas con policaprolactona.

La figura 2 muestra el resultado de un ensayo de compresión de β -fosfato de tricalcio (TCP) impreso usando dos composiciones de tinta diferentes:

(1) Contiene 1,25 g de hidroxietilcelulosa (HEC), 15 g de H₂O y 15 g de TCP.

(2) Contiene 5 g de ácido oleico y 25 g de TCP.

20 Con 1x o 2x o sin revestimiento con policaprolactona.

La figura 3 muestra el resultado de cultivar células madre mesenquimáticas sobre estructuras impresas con tintas coloidales acuosas y basadas en ácidos grasos. Se sembraron 200000 células sobre trozos de TCP que pesan un promedio de 56 mg, y se cultivaron durante 15 días en medio de mantenimiento u osteogénico antes de ser fotografiados usando un microscopio de fluorescencia o evaluados para la viabilidad usando un ensayo CellTiter.

25 La figura 4 muestra fotografías de tintas de TCP/ácido linoleico y TCP/ácido oleico. A) TCP/ácido linoleico durante la impresión; B) TCP/ácido linoleico después de la sinterización; C) TCP/ácido oleico durante la impresión; y D) TCP/ácido oleico después de la sinterización.

La figura 5 muestra fotografías de tintas de cobre/ácido oleico depositadas usando una impresión 3D.

30 La figura 6 muestra imágenes de microscopía electrónica de barrido. Se formaron imágenes de las siguientes muestras: polvo de TCP antes del uso (a), implantes de TCP sinterizados a un aumento de x25 y x1000 (b y c), implantes de TCP sembrados con células después de 2+25 días de cultivo celular en medio de mantenimiento a un aumento de x25 (d), implantes de TCP sembrados con células después de 2+25 días de cultivo celular en medio osteogénico a un aumento de x30 y x500 (e y f).

35 La figura 7 muestra un ensayo de compresión de implantes de TCP cúbicos (8 cm²). Se registraron curvas de esfuerzo-deformación para el ensayo de la compresión (figura superior) para implantes sinterizados en dos etapas (400 °C y 1100 °C, N = 3) y sinterizados en una etapa (1100 °C, N = 4), mostrándose los valores promedio de tensión de los implantes de cada grupo a la deformación dada. Se tomaron fotografías representativas de los implantes sinterizados, observados desde su parte superior y lateral, antes del ensayo de compresión (figuras inferior izquierda y derecha, respectivamente), y se observan los implantes sinterizados en dos etapas a la izquierda de cada imagen.

40 La figura 8 muestra una caracterización del proceso de sinterización. Se registraron los espectros de Raman (figura superior) de los implantes sinterizados (espectro superior), implantes no sinterizados (espectro intermedio superior), polvo de TCP (espectro intermedio inferior), polvo de ácido esteárico (espectro inferior). Se tomó una fotografía (figura inferior) del polvo de TCP (izquierda superior), ácido esteárico (izquierda inferior), implantes no sinterizados (centro izquierda), implantes calentados hasta 400 °C durante 1 hora (centro derecha) e implantes totalmente sinterizados (derecha).

45 La figura 9 muestra fotografías de microscopía invertida de células que crecen en los poros del implante en el día 1, 2 y 2+7.

La figura 10 muestra la titulación de células y la actividad fosfatasa alcalina ("alkaline phosphatase", ALP) en el día 2+7 (N = 4) y el cambio en la mineralización en el día 2+25, comparado con el día 0 (N = 4).

5 La figura 11 muestra la tinción del colágeno y las proteínas en implantes (N = 4, color más oscuro = más colágeno y proteínas) en el día 2+7 (superior). Después de teñir en los días 2+7 y 2+25, las tinciones se extrajeron de los implantes (N = 4) y se cuantificaron mediante espectrofotometría de absorbancia (N = 4). MM y OM indican el medio de mantenimiento y el medio osteogénico.

La figura 12 muestra imágenes de microscopía de fluorescencia invertida de células madre mesenquimáticas que se adhieren a ácido esteárico/TCP impreso en 3D no sinterizado a 24 h (superior) y 48 h (inferior).

10 La figura 13 muestra tinciones histológicas de implantes SA/TCP después de 8 semanas de implantación subcutánea en ratones. Superior: tinciones de H&E de sinterizados (izquierda) y no sinterizados (derecha). Intermedio: tinciones de rojo Sirio de sinterizados (izquierda) y no sinterizados (derecha). Inferior: tinciones de rojo Sirio polarizadas de sinterizados (izquierda) y no sinterizados (derecha).

15 La figura 14 muestra ácido esteárico/grafito (superior izquierda) y ácido esteárico/plata (superior derecha) que se han impreso en 3D. Un circuito simple fabricado de grafito impreso en 3D (inferior izquierdo) y una determinación de la conductividad en alambres rectos impresos en 3D usando un multímetro (inferior).

La figura 15 muestra señales ECG registradas a través de electrodos impresos en 3D. A) Electrodo normales; B) Plata y ácido esteárico; C) Plata sinterizada; D) Grafito y ácido esteárico; E) Filamento conductor Blackmiagic; y F) Goma.

20 La figura 16 muestra impresiones 3D fabricadas con ácido esteárico/acero (superior) y ácido esteárico/cobre (inferior).

La figura 17 muestra el depósito de ácido esteárico/TCP usando una pistola de pegamento.

La presente invención se describirá con más detalle a continuación.

Descripción detallada de la invención

Suspensión

25 Por supuesto, debe entenderse que dicho al menos un material cerámico y/o material que contiene carbono se suspende en la suspensión. Por tanto, estos materiales son sólidos en la suspensión.

30 Tal como se muestra, por ejemplo, en el ejemplo 1, otros líquidos no son capaces de soportar el mismo nivel de sólidos en una suspensión durante, por ejemplo, un proceso de impresión 3D que comprende materiales cerámicos. El ejemplo 3 muestra el mismo efecto de una composición que comprende un metal, ejemplificado por el cobre. Por tanto, en una realización más específica, la suspensión es para su uso como materia prima para impresoras 3D. En el presente contexto, la expresión "materia prima" y el término "tinta" pueden usarse de modo intercambiable. La expresión y el término se refieren al material usado en un proceso de impresión 3D, es decir, el material que se va a imprimir.

Ácidos grasos

35 En el presente contexto, se entiende que un ácido graso es uno o más de un ácido carboxílico, sulfónico o fosfónico libre, unido a uno o más hidrocarburos hidrófobos, que es alifático o aromático o quizás una mezcla de estos. Existe una amplia gama de ácidos grasos naturales, que son generalmente ácidos carboxílicos unidos a grupos alquilo saturados o insaturados, que pueden estar no ramificados (es decir, son lineales) o ramificados. También pueden emplearse otros anfífilos sintéticos o naturales, que pueden incluir ácidos unidos, por ejemplo, a grupos aromáticos y/o alifáticos cíclicos.

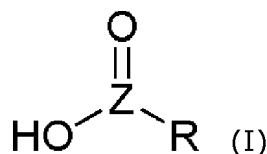
En una realización de la invención, la expresión "ácido graso" incluye ácidos grasos libres. Los ácidos grasos libres habitualmente se derivan de triglicéridos o fosfolípidos. Cuando no están unidos a otras moléculas, se conocen como ácidos grasos "libres".

45 En otra realización, dichos uno o más ácidos grasos comprenden al menos un grupo ácido procedente del grupo que consiste en un grupo ácido carboxílico, ácido fosfónico y ácido sulfúrico, unido al menos a un hidrocarburo C₅-C₃₀.

En otra realización, el hidrocarburo es un grupo hidrocarburo alifático saturado o insaturado o un grupo hidrocarburo aromático o sus mezclas.

En otra realización, el ácido graso comprende al menos un ácido carboxílico, y el hidrocarburo es un grupo hidrocarburo alifático C₅-C₃₀ saturado o insaturado.

50 En otra realización, el ácido graso, o su derivado, es un compuesto de fórmula (I):



en la que:

R es un grupo hidrocarburo alifático C₅-C₃₀ saturado o insaturado,

Z se selecciona del grupo que consiste en carbono (C), S(O), y P(OH).

- 5 En una realización preferida, Z es carbono (C). En otra realización preferida, el hidrocarburo alifático C₅-C₃₀ saturado o insaturado no está ramificado. En otra realización, el hidrocarburo alifático C₅-C₃₀ saturado o insaturado está ramificado. En otra realización, el hidrocarburo alifático saturado o insaturado es un grupo hidrocarburo alifático C₆-C₃₀, tal como un grupo hidrocarburo alifático a C₇-C₃₀, C₈-C₃₀, C₉-C₃₀, C₁₀-C₃₀, C₁₀-C₂₅, C₁₀-C₂₀.

Material

- 10 En una realización de la invención, el término "material" se refiere a un material sólido o un polvo del material. Por supuesto, debe entenderse que el material de la suspensión está predominantemente en una forma suspendida en la suspensión. El material en la suspensión también está en una forma con un tamaño de partícula para mantenerlo predominantemente en la suspensión, tal como un tamaño de partícula en el intervalo de 1 nm-1 mm. El tamaño de partícula preciso puede variar dependiendo del material.

15 Material metálico

- Cuando se trata de imprimir un material metálico, que no es parte de la invención, diferentes metales pueden formar parte de la suspensión. Así, en una parte de la descripción, el material metálico se selecciona del grupo que consiste en cobre, cinc, aluminio, hierro, plata, oro, paladio, platino, estaño, antimonio, bismuto, plomo, níquel, cobalto, vanadio, manganeso, cromo, titanio, tántalo, wolframio, neodimio, litio, sodio, osmio, iridio, uranio, torio, plutonio, itrio, circonio, niobio, molibdeno, rodio, cadmio, hafnio, renio, mercurio, galio, indio, talio, lantano, cerio, praseodimio, prometio, samario, europio, gadolinio, terbio, disprosio, holmio, erbio, tulio, iterbio, lutecio, potasio, calcio, magnesio, estroncio, bario, germanio, arsénico, astatina y sus aleaciones e hidruros. En el ejemplo 3 se imprime cobre, en el ejemplo 6 se imprime plata, y en el ejemplo 7 se imprime cobre y acero. Estos ejemplos son ejemplos de referencia.

Impresión de material cerámico

- 25 En el presente contexto, los "materiales cerámicos" son materiales inorgánicos no metálicos fabricados a partir de compuestos de un metal y un no metal. Cuando se trata de imprimir un material cerámico, diferentes materiales cerámicos pueden formar parte de la suspensión. Así, en una realización, el material cerámico se selecciona del grupo que consiste en TCP (fosfato de tricalcio), MCP (fosfato de monocalcio), DCP (fosfato de dicalcio), fosfato de tetracalcio, hidroxilapatito, alfa-TCP, beta-TCP, óxido de titanio (titania), óxido de aluminio (alúmina), óxido de circonio (circonia), óxido de itrio (itria), circonia estabilizada con itria, óxido de indio, óxido de estaño y nitruro de boro, carburo de silicio, carburo de boro, carburo de wolframio, óxido de berilio, zeolita, óxido de cerio (ceria), disiliciuro de wolframio, siliciuro de sodio, siliciuro de platino, nitruro de circonio, nitruro de wolframio, nitruro de vanadio, nitruro de tántalo, nitruro de niobio, boruro de silicio, arcilla, sílice, titanato de bario, circonato de plomo, titanio, óxido de cinc, niobato de potasio, niobato de litio, wolframato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de estroncio, fosfato de estroncio, fluoruro de sodio y sus mezclas. En los ejemplos 1 y 2, se imprimen diferentes materiales cerámicos en suspensiones según la invención.

Impresión de material polimérico

- 40 Cuando se trata de imprimir un material polimérico, que no es parte de la invención, diferentes polímeros pueden formar parte de la suspensión. Así, en una parte de la descripción, el material polimérico se selecciona del grupo que consiste en poli(ácido láctico) (PLA), policaprolactona (PCL), poli(ácido glicólico) (PGA), poliestireno (PS), polietileno (PE), polipropileno (PP), policarbonato (PC), poli(metacrilato de metilo) (PMMA), poli(sulfuro de 1,4-fenileno) (PPS), poli(óxido de 2,6-dimetil-1,4-fenileno) (PPO), poliamida (PA), poli(tereftalato de butileno) (PBT), poliéter éter cetona (PEEK), poliéter cetona (PEK), poli(tereftalato de etileno) (PET), poliimida (PI), polioximetileno (POM), polisulfona (PSU), poliuretano (PU), polibutadieno (PB), politetrafluoroetileno (PTFE), poli(fluoruro de vinilo) (PVF), poli(fluoruro de vinilideno) (PVDF), policlorotrifluoroetileno (PCTFE), polímero de perfluoroalcoxi (PFA), etileno-propileno fluorado (FEP), polietilentetrafluoroetileno (ETFE), polietilenclorotrifluoroetileno (ECTFE), polietilenglicol (PEG), polihidroxialcanoatos (PHA), polihidroxivalerato (PHV), polihidroxibutirato (PHB), polímero de cristal líquido, poliacrilato, poliacetales, poliamidaimida (PAI), polibutileno (PB), poli(cloruro de vinilo) (PVC), acrilonitrilo-butadieno-estireno (ABS), polifenilsulfona (PPSU), polimetilpentano (PMP), alginato, quitina, quitosano, ácido acrílico, ácido hialurónico, almidón, amilosa, amilopectina, pectina, dextrano, pululano, goma arábica, goma de xantano, pululano,

celulosa, elastina, colágeno, gelatina, fibronectina, seda, polisacáridos, proteínas, ácidos nucleicos, goma, silicona y sus copolímeros.

Impresión de material que contiene carbono

5 Cuando se trata de imprimir un material que contiene carbono, diferentes moléculas pueden formar parte de la suspensión. Así, en una realización, el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en: grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono. El ejemplo 6 muestra la impresión de grafito.

10 El tamaño de partícula de dichos uno o más materiales puede variar. Así, en una realización, el tamaño de partícula de dicho uno o más materiales está en el intervalo de 1 nm-1 mm, tal como por debajo de 500 μm , por debajo de 354 μm , por debajo de 250 μm , por debajo de 149 μm , por debajo de 105 μm , por debajo de 74 μm , por debajo de 44 μm , por debajo de 10 μm , por debajo de 1 μm , por debajo de 500 nm, o por debajo de 100 nm, preferiblemente por debajo de 10 μm . Se sabe que el tamaño de partícula también puede determinarse mediante el tamaño de malla usado para determinar el límite superior de las partículas. Por ejemplo, una malla 200 se corresponde con un límite de exclusión de 74 μm . En la sección de ejemplos, se han ensayado materiales con un tamaño desde 0,5 micrómetros hasta aproximadamente 44 micrómetros.

15 Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, se cree que las partículas menores que 10 μm funcionarán mejor (así, son una realización preferida). Como alternativa, se prefiere una mezcla de partículas que contiene partículas en el intervalo de 1-10 micrómetros y partículas en el intervalo de 100 nm a 1 micrómetros (otra realización preferida). Esta mezcla de tamaños de partículas ofrece, en teoría, la mejor compactación y, por tanto, puede conducir a una mayor densidad del material impreso.

20 La cantidad de material cerámico también puede definirse aún más. Así, en una realización, la suspensión comprende dicho al menos un material cerámico en el intervalo de 60-95% en peso de la suspensión total (en p/p), tal como 60-95%, tal como 70-95%, tal como 77-95%, tal como 80-95%, tal como 85-95%, tal como 90-95%, tal como 80-85%, tal como 80-84%, tal como 80-83%, tal como 80-82%, tal como 81-85, tal como 82-85%, o tal como 83-85%. Tal como se muestra en la sección de ejemplos, puede determinarse la concentración óptima para diferentes materiales.

25 Diferentes ácidos grasos pueden formar parte de la presente invención. Así, en una realización, dichos uno o más ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido elaídico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico, y ácido docosahexaenoico. En la sección de ejemplos se ha verificado que diferentes ácidos grasos satisfacen la presente invención.

30 De modo similar, la concentración de ácido graso también puede optimizarse. Así, en una realización, la suspensión comprende un ácido graso en el intervalo de 5-50% en peso de la suspensión total, tal como en el intervalo de 10-50%, tal como en el intervalo de 10-40%, tal como 10-30% tal como 12-30%, tal como 15-30%, tal como 15-20%, tal como 15-18% o tal como 15-17%.

35 La combinación de material cerámico y ácido graso también puede optimizarse. Así, en una realización, la suspensión comprende una mezcla de 80-85% (en p/p) de material cerámico y 15-20% (en p/p) de ácido graso (libre), tal como una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido oleico; o una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido linoleico; o una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido esteárico.

40 En otra realización, la suspensión comprende una mezcla de 70-90% (en p/p) de material cerámico y 10-30% (en p/p) de ácido graso (libre), tal como una mezcla de 70-90% (en p/p) de TCP y 10-30% (en p/p) de ácido oleico; o una mezcla de 70-90% (en p/p) de TCP y 10-30% (en p/p) de ácido linoleico; o una mezcla de 70-90% (en p/p) de TCP y 10-30% (en p/p) de ácido esteárico. Pueden encontrarse ejemplos de dichas composiciones, por ejemplo, en el ejemplo 2.

45 En parte de la descripción, la suspensión comprende una mezcla de 70-92% (en p/p) de material metálico y 8-30% (en p/p) de ácido graso (libre), tal como una mezcla de 70-92% (en p/p) de cobre y 8-30% (en p/p) de ácido oleico; o una mezcla de 70-92% (en p/p) de cobre y/o plata y 8-30% (en p/p) de ácido linoleico; o una mezcla de 70-92% (en p/p) de acero y 8-30% (en p/p) de ácido esteárico. Pueden encontrarse ejemplos de dichas composiciones, por ejemplo, en los ejemplos 3, 6 y 7.

50 En otra realización, la suspensión comprende una mezcla de 50-80% (en p/p) de material que contiene carbono y 20-50% (en p/p) de ácido graso (libre), tal como una mezcla de 50-80% (en p/p) de polvo de grafito o grafeno y 20-50% (en p/p) de ácido graso (libre); o una mezcla de 50-80% (en p/p) de grafito y 20-50% (en p/p) de ácido esteárico. Pueden encontrarse ejemplos de dichas composiciones, por ejemplo, en el ejemplo 6.

55 A continuación, se listan ejemplos de composiciones preferidas que pueden usarse en los procesos y usos según la

presente invención.

80-95% de TCP con 20-5% de ácido graso que tiene un punto de fusión mayor que 37 °C. Esta composición puede usarse, después de la impresión (material resultante), como implante de hueso o dental con o sin una sinterización previa.

- 5 80-95% de hidroxiapatita con 20-5% de ácido graso que tiene un punto de fusión mayor que 37 °C. Esta composición puede usarse, después de la impresión (material resultante), como implante de hueso o dental con o sin una sinterización previa.

- 10 80-95% de TCP/hidroxiapatita bifásico con 20-5% de ácido graso que tiene un punto de fusión mayor que 37 °C. Esta composición puede usarse, después de la impresión (material resultante), como implante de hueso o dental con o sin una sinterización previa.

80-95% de una mezcla estequiométrica de polvo de TCP y MCP con 20-5% de ácido graso que tiene un punto de fusión mayor que 37 °C. Esta composición puede usarse, después de la impresión (material resultante), como implante de hueso o dental con o sin una sinterización o cementación previa.

- 15 80-95% de una mezcla estequiométrica de polvo de fosfato de tetra calcio y fosfato de di calcio con 20-5% de ácido graso que tiene un punto de fusión mayor que 37 °C. Esta composición puede usarse, después de la impresión (material resultante), como implante de hueso o dental con o sin una sinterización o cementación previa.

En la anterior lista de realizaciones preferidas, pueden añadirse uno o más componentes de la matriz extracelular de proteínas o carbohidratos, o sus derivados, para mejorar la resistencia mecánica y/o la adhesión celular y/o la formación de tejido. Estos pueden ser colágeno, gelatina, ácido hialurónico, elastina o fibronectina.

- 20 Además, en las anteriores realizaciones preferidas, pueden añadirse uno o más componentes para mejorar la unión entre el fosfato de calcio y el componente de la matriz extracelular. Estos pueden ser osteopontina, sialoproteína ósea, orbona ácida, glicoproteína-75.

- 25 En otra realización, el material impreso en 3D se usa como implante no sinterizado, y se añade un componente de anfífilo antes, durante o después de la extrusión o impresión 3D para revestir el material para que sea más hidrófilo. Estos pueden ser, por ejemplo, ácidos grasos libres de longitud de cadena corta o mediana o aminoácidos con cadenas laterales hidrófobas.

- 30 En otra realización, se añaden uno o más fármacos antes o después de la impresión 3D. Estos pueden ser, por ejemplo, una proteína natural, tal como BMP, PDGF, HGF, IGF, NGF, BDNF, GDNF, VEGF, LIF o insulina, también pueden ser un ADN plasmídico, ADN vírico, ARN vírico, ARN de interferencia pequeño (ARNip), microARN (miARN), ARN mensajero (ARNm), un sistema de edición de ácidos nucleicos basado en CRISPR, una vitamina, tal como vitamina D, vitamina C, vitamina A, vitamina E o vitamina K, un fármaco sintético, tal como dexametasona o H8, un fármaco anticáncer, tal como doxorubicina, un compuesto antiinflamatorio y/o analgésico, tal como un fármaco de NSAID, o un antibiótico, tal como una penicilina, una tetraciclina, una quinolona, un macrólido, una cefalosporina, un carbapenemo, un aminoglicósido o un glico- o lipopéptido.

- 35 En otra realización, la suspensión es una mezcla de uno o más metales, uno o más polvos cerámicos, y un ácido graso, y el objetivo es crear un cemento o un material compuesto de matriz metálica. Esta mezcla puede ser entre sales de calcio y/o sílice y/o óxido de aluminio con cobre y/o una aleación de cobre y/o acero.

- 40 En una realización, la suspensión comprende un ácido graso y uno o más materiales eléctricamente conductores, tales como plata, cobre, grafito, grafeno o nanotubos de carbono. Estas composiciones pueden usarse para crear un escudo eléctricamente conductor y/o antiestático y/o electromagnético y/o un objeto detector y/o de electrodo.

En otra realización, la suspensión comprende un ácido graso insaturado, en el que los dobles o triples enlaces del ácido graso insaturado están reticulados o reaccionan con otros componentes durante o después de la extrusión o impresión 3D, con el objetivo de estabilizar mecánicamente el objeto impreso.

- 45 En una realización más específica, la suspensión consiste en el material cerámico y un ácido graso. En otra realización, la suspensión está exenta de plastilina y/o arcilla de modelado.

En otra realización, la suspensión según la invención comprende al menos 80% de material sólido y 5-20% de ácido graso, preferiblemente al menos 80% de material sólido, siendo el resto al menos 50% de ácido graso, tal como 75% de ácido graso, tal como 90% de ácido graso, o tal como 99% de ácido graso, o el resto es 100% de ácido graso.

- 50 En ciertos casos puede preferirse que la suspensión esté exenta o sustancialmente exenta de agua. Así, en una realización, la suspensión comprende menos de 1% en peso de agua, preferiblemente la suspensión no es acuosa.

La suspensión también puede ser no newtoniana. Así, en una realización, la suspensión no es newtoniana o es un plástico de Bingham.

Por supuesto, para un equipo médico es importante que el cuerpo pueda tolerar el material generado. Así, en una realización, el material cerámico es biocompatible. En otra realización, el material cerámico es biodegradable. En otra realización, el material biodegradable se selecciona del grupo que consiste en fosfatos de calcio y sulfatos de calcio. El ejemplo 5 muestra ensayos de biocompatibilidad en ratones usando TCP.

- 5 Para evitar la evaporación, puede resultar beneficioso que la presión de vapor del ácido graso a temperatura ambiente (25 °C) no sea demasiado alta. Así, en una realización, el ácido graso tiene una presión de vapor a temperatura ambiente no mayor que 17,5 mmHg.

Por supuesto, debe entenderse que la suspensión puede comprender más de un material sólido. Así, en una realización, la suspensión comprende dos o más materiales cerámicos.

- 10 El ácido graso (libre) puede generarse de diferentes formas. Así, en una realización, la suspensión comprende fosfolípidos y/o triglicéridos completa o parcialmente hidrolizados, en la que la suspensión puede contener uno o más ácidos grasos con o sin glicerol o compuestos conjugados con glicerol.

- 15 La suspensión también puede comprender otros constituyentes. Así, en una realización, la suspensión comprende además uno o más de agua, polímeros, emulgentes, disolventes, ligantes, reticulantes, tensioactivos, modificadores de la viscosidad, antioxidantes, compuestos antimicrobianos, dispersantes, plastificantes, floculantes, policarboxilatos, poliácidos, polibases, cromóforos, pigmentos, jabones, glicerol, fosfolípidos, alcanos, alcoholes, éteres, aldehídos, cetonas, ésteres, aminas y tioles, fosfatos, sulfatos, ácidos sulfónicos y superplastificantes.

Uso de la suspensión

- 20 Tal como se describió anteriormente y en la sección de ejemplos, la suspensión se usa en proceso de impresión 3D. Así, un aspecto de la invención se refiere al uso de una suspensión en un proceso de impresión 3D. Dicho de otra manera, en otro aspecto, la invención se refiere al uso de una suspensión como materia prima, una tinta o un depósito para una impresión 3D.

En otro aspecto, la invención se refiere al uso de una suspensión que comprende:

- 25 • 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono, tales como grafito; y

• al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos, o sus derivados;

en un proceso de impresión 3D.

- 30 Tal como se perfiló anteriormente, la suspensión según la invención presenta varias ventajas, por ejemplo, en procesos de impresión 3D. Así, en una realización, el uso es para evitar la precipitación y/o la cementación de la materia prima/tinta antes y/o durante y/o después de la impresión. En otra realización, el uso es para evitar la oxidación del material metálico durante la sinterización, con la condición de que la suspensión comprenda un material metálico. En otra realización, el uso es para mejorar la tolerancia del objeto, su forma y conservación de su figura y su resistencia mecánica antes del procesamiento posimpresión. Esto se logra imprimiendo la suspensión a una temperatura mayor que el punto de fusión de uno o más de sus ácidos grasos constituyentes sobre una etapa u objeto con una temperatura que es menor que el punto de fusión de uno o más de sus constituyentes de ácidos grasos, de modo que se congela y se endurece después del depósito. En otra realización, el uso es para aumentar la resistencia a la tracción y/o la resistencia flexural y/o la resistencia a la compresión y/o la resistencia al cizallamiento del objeto impreso en 3D. Tal como se muestra en el ejemplo 1, puede imprimirse un contenido particularmente alto de material sólido con la suspensión según la invención. Dicho contenido alto aumenta la resistencia del material impreso. En otra realización, la suspensión es para aumentar la densidad del material impreso en 3D. En otra realización, la suspensión es para aumentar la biocompatibilidad del material impreso en 3D.

- 45 Los datos proporcionados en el ejemplo 1 indican que el material impreso con la suspensión según la presente invención tiene una alta biocompatibilidad. Así, en una realización, la suspensión es para aumentar la biocompatibilidad del material impreso en 3D.

- 50 El proceso de impresión 3D puede seleccionarse de diferentes tecnologías. Así, en una realización, el proceso de impresión 3D se selecciona del grupo que consiste en moldeo robotizado, escritura de tinta directa, impresión por inyección de tinta, inyección de ligante, sinterización térmica selectiva, sinterización con láser selectiva, fusión con láser selectiva, estereolitografía, impresión de filamentos, impresión de gránulos, impresión de materiales, fabricación con FreeForm, formación rápida de prototipos y depósito desde un brazo robótico.

Proceso para la impresión 3D de un objeto tridimensional (3D)

La presente invención también se refiere a un proceso para producir un objeto 3D usando la suspensión. Así, en un aspecto, la invención se refiere a un proceso para la impresión 3D de un objeto tridimensional (3D), comprendiendo

dicho proceso:

a) proporcionar una suspensión que comprende:

- 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y
- al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;

b) realizar una impresión 3D del objeto usando la suspensión como materia prima; y

c) opcionalmente, solidificar el material impreso, por ejemplo, mediante un método seleccionado del grupo que consiste en sinterizar, fundir y/o infiltrar el material impreso en 3D.

10 En otro aspecto, la invención se refiere a un proceso para la impresión 3D de un objeto tridimensional (3D), comprendiendo dicho proceso:

a) proporcionar una suspensión que comprende:

- 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono, tales como grafito; y
- al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;

b) realizar una impresión 3D del objeto deseado usando la suspensión como materia prima; y

c) opcionalmente, solidificar el material impreso mediante un método seleccionado del grupo que consiste en sinterizar, fundir y/o infiltrar el material impreso en 3D.

20 Preferiblemente, se incluye una etapa de sinterización.

Tal como se muestra en el ejemplo 1, los objetos impresos en 3D, formulados con suspensiones basadas en ácidos grasos, tienen mejores propiedades, comparados con otros materiales impresos en 3D, tal como una mayor resistencia a la compresión y mejor biocompatibilidad. Debe entenderse que el objeto impreso puede ser un material compuesto que comprende varios materiales impresos (diferentes). Este material compuesto puede generarse imprimiendo simultáneamente desde diferentes boquillas de impresión, o mediante un procedimiento discontinuo, con o sin una etapa de solidificación intermedia, tal como una sinterización.

El tamaño de la boquilla de una impresora puede determinar la precisión con que puede generarse un objeto. Así, en una realización, dicha impresión 3D se produce a través de una o más boquillas, en las que el área del orificio de cada boquilla está en el intervalo de 10 μm^2 a 2000 μm^2 , tal como 50-2000 μm^2 , tal como 50-1000 μm^2 , tal como 50-500 μm^2 .

La sinterización de un objeto generado puede realizarse a diferentes temperaturas, dependiendo del material. Así, en otra realización, dicha sinterización se realiza calentando el objeto entero hasta una temperatura en el intervalo de 500 a 3000 °C, tal como en el intervalo de 600 a 700 °C, tal como en el intervalo de 900 a 1000 °C, tal como en el intervalo de 1000 a 1200 °C, tal como en el intervalo de 1200 a 1400 °C, tal como en el intervalo de 1400 a 1700 °C, o tal como en el intervalo de 1700 a 2500 °C.

En otra realización diferente, el proceso de sinterización se realiza en dos etapas, la primera para carbonizar el ácido graso y la segunda para oxidar el carbono y sinterizar las partículas. Estas pueden ser, por ejemplo, 1 hora a 400 °C y 2 horas a 1100 °C en el caso del ácido esteárico y TCP.

En otra realización, el proceso de sinterización se realiza a presión atmosférica o bajo un vacío parcial. Las estufas que funcionan a presión atmosférica son más sencillas y baratas, mientras que las estufas que funcionan a un vacío parcial pueden reducir la oxidación del objeto impreso en 3D y ayudar a la eliminación de los ácidos grasos a través de la evaporación o la sublimación.

En otra realización, el proceso de sinterización se realiza en el aire atmosférico. Las estufas que funcionan con aire atmosférico son más sencillas y baratas.

45 En otra realización, el proceso de sinterización se realiza en aire que comprende más de 80% de argón y/o nitrógeno. Las estufas que funcionan con gases protectores pueden reducir la oxidación del objeto impreso en 3D.

Los objetos impresos también pueden tener un tamaño sustancial. Así, en otra realización, el objeto impreso en 3D tiene un volumen de al menos 1 cm^3 , tal como al menos 10 cm^3 , tal como en el intervalo de 1-1000 cm^3 o tal como 1-100 cm^3 .

Los objetos generados pueden tener objetivos médicos. Así, en una realización, el objeto es un implante médico, tal como un implante óseo o dental. El ejemplo 4 describe la impresión de implantes óseos.

5 Parte de la descripción se refiere a objetos impresos que comprenden metales, que pueden tener una importancia concreta en ciertos campos industriales. Así, en una parte de la descripción, el objeto impreso en 3D comprende un metal y se selecciona del grupo que consiste en artículos completos, partes o componentes de dispositivos médicos, implantes médicos, componentes electrónicos, componentes electrónicos de energía, robots, maquinaria, turbinas, tubos, adaptadores, corazas, sistemas de armas, coches, motocicletas, bicicletas, aviones, vehículos espaciales, barcos, submarinos, plataformas petrolíferas, equipo de minería, turbinas eólicas, instalaciones mar adentro, vehículos acorazados, tanques, catalizadores químicos heterogéneos, motores, tanques, recipientes, equipos de perforación, edificios, plantas de producción de energía, arte, joyería, artículos domésticos y juguetes.

10 Los objetos impresos que comprenden materiales cerámicos también pueden tener una importancia concreta en ciertos campos industriales. Así, en una realización, el objeto tridimensional impreso en 3D comprende un material cerámico y se selecciona del grupo que consiste en artículos completos, partes o componentes de dispositivos médicos, implantes médicos, materiales de sustitución de dientes o hueso, aislamientos térmicos, aislamientos eléctricos, aislamientos acústicos, corazas, sistemas de armas, materiales refractarios, motores, plantas de producción de energía, componentes electrónicos, turbinas, turbinas eólicas, catalizadores químicos heterogéneos, edificios, puentes, carreteras, presas, infraestructuras, arte y alfarería.

15 La temperatura durante la impresión también puede variar. Así, en otra realización, la etapa b) se realiza a una temperatura en el intervalo de 10-30 °C, tal como 15-25 °C, o en el intervalo de 30-100 °C, tal como 40-80 °C, tal como 50-70 °C, o tal como 60-70 °C.

Debe entenderse que esta temperatura se refiere a la temperatura de la suspensión antes y/o durante la impresión 3D, y que la temperatura inmediatamente posterior al depósito, tal como sobre la etapa o la plataforma, puede ser inferior, la misma o mayor.

25 Las temperaturas inferiores a 30 °C pueden ser pertinentes para los ácidos grasos (o la suspensión en general) que son líquidos en ese intervalo de temperatura. Por otra parte, unas temperaturas en el intervalo de 30-100 °C pueden ser pertinentes si se usa una suspensión que tenga una temperatura de fusión en ese intervalo. Si dicho material se imprime en un entorno enfriado, el material se solidificará después de la impresión. Los ejemplos de ácidos grasos que tienen una temperatura de fusión en el intervalo de temperatura de 30-100 °C son ácido decanoico (ácido cáprico), ácido dodecanoico (ácido láurico), ácido tetradecanoico (ácido mirístico), ácido hexadecanoico (ácido palmítico), ácido octadecanoico (ácido esteárico), ácido eicosanoico (ácido araquídico), ácido docosanoico (ácido behénico), ácido tetracosanoico (ácido lignocérico).

Otros aspectos de la invención

La presente descripción también define diferentes combinaciones de productos.

La invención también se refiere a un kit que comprende:

- 35 - una impresora 3D; y
- una suspensión según la descripción.

Una realización se refiere al uso del objeto impreso en 3D, pero no sinterizado, como implante médico, en el que el ácido graso actúa como componente biocompatible y reabsorbible. La suspensión también es ventajosa comparada con otros materiales que pueden imprimirse, puesto que la suspensión puede estar exenta de materiales no biocompatibles y/o no reabsorbibles, tales como parafina, alcanos, ceras, aceites minerales, gelatina de petróleo, polipropileno, polietileno y polímeros que no sufren una degradación o sufren una degradación limitada y/o reabsorción en el cuerpo humano. Así, en una realización, la suspensión no comprende un componente seleccionado del grupo que consiste en parafina, alcanos, ceras, aceites minerales, gelatina de petróleo, polipropileno, polietileno y polímeros que no sufren una degradación o sufren una degradación limitada y/o reabsorción en el cuerpo humano.

45 Así, en una realización, la suspensión puede ser estar compuesta (o consistir en) solo ácido esteárico y fosfato de tricalcio, ambos materiales biocompatibles y reabsorbibles.

En otra realización, la invención se basa en el uso en el que la suspensión comprende además uno o más componentes de polímeros hidrófilos, tales como colágeno, gelatina, elastina o ácido hialurónico, de modo que cuando se combinan con ácidos grasos, forman un andamiaje, hidrogel y/o matriz extracelular cuando el ácido graso abandona la mezcla.

En otra realización, la invención se refiere al uso de la suspensión en el que está compuesta de tal modo que forma un cemento cuando el ácido graso abandona la mezcla, por ejemplo, combinando diferentes sales de calcio y/o fosfato y/o ácido fosfórico, tal como fosfato de tricalcio con fosfato de monocalcio.

En otra realización, la suspensión comprende además uno o más fármacos, productos farmacéuticos u otros compuestos bioactivos, con el objetivo de liberarlos del implante hacia el entorno local y/o hacia la circulación sistémica. En una realización similar, la invención se refiere al uso del implante impreso en 3D como un sistema de liberación de fármacos implantable y/o de depósito de fármacos.

- 5 En otro aspecto, la invención se refiere a la impresión 3D de la suspensión usada como polvo en suspensión solidificado fabricado, por ejemplo, triturando o moliendo una mezcla de ácidos grasos con polvo sólido. Este polvo en suspensión puede depositarse sobre una superficie que puede calentarse, en donde puede fundirse y fusionarse. El polvo en suspensión también puede colocarse sobre el área de construcción como capas sucesivas que se tratan con calor, láser o haces de electrones para sinterizar o fundir selectivamente el polvo en suspensión para fusionarlo de una manera similar a la fusión/sinterización térmica selectiva o la fusión/sinterización con láser selectiva.

La invención se ilustrará con más detalle a continuación en los siguientes ejemplos no limitantes.

Ejemplos

Ejemplo 1: Impresión de un material cerámico

Usando el fosfato de tricalcio (TCP) como material sólido, se formularon las siguientes tintas/materias primas:

Número	1	2	3	4	5	6	7	8	9
M(TCP)/g	12,5	12,5	12,5	18	15	15	15	15	15
M(HEC)/g	1,25	1,25	0,5	1,25	0,5	2,5	2	1,5	1,25
M(H ₂ O)/g	12,5	25	15	15	15	15	15	15	15

15 HEC: hidroxietilcelulosa

TCP: El TCP empleado tenía un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 1-5 micrómetros.

10. 15 g (al 75% en p/p) de TCP y 5 g de aceite de girasol (al 25% en p/p)
11. 15 g (al 75% en p/p) de TCP y 5 g de glicerol (al 25% en p/p)
12. 15 g (al 75% en p/p) de TCP y 5 g de lanolina (al 25% en p/p)
- 20 13. 15 g (al 75% en p/p) de TCP y 5 g de aceite de hígado de bacalao (al 25% en p/p)
14. 15 g (al 75% en p/p) de TCP y 5 g de ácido oleico (al 25% en p/p)
15. 20 g (al 80% en p/p) de TCP y 5 g de ácido oleico (al 20% en p/p)
16. 25 g (al 83,3% en p/p) de TCP y 5 g de ácido oleico (al 16,7% en p/p)

25 En cada caso, las tintas se imprimieron en especímenes de ensayo mecánicos rectangulares (100 mm x 20 mm x 5 mm) usando una impresora 3D Hyrel System 30M con un dispensador EMO-25 con una reducción de marcha 19:1 y una boquilla de 1 mm. Las impresiones acuosas se deshidrataron durante la noche a 200 °C en un secador de aire en circulación forzada. Todas las impresiones después se sinterizaron a 1050 °C durante 2 h. Algunas de las muestras después se infiltraron con policaprolactona sumergiéndolas en una disolución al 15% de policaprolactona en acetona hasta que cesa el burbujeo, tras lo cual se secaron al aire. Aparecieron una serie de problemas; las tintas 1-9 se ahuecaron si no fueron secadas al aire antes de la sinterización y, de estas, la tinta 9 fue el mejor gel imprimible con la carga más alta de sólidos. La tinta 10 se comportó de forma satisfactoria, pero no pudo imprimirse, puesto que el aceite salió de la boquilla por presión, dejando las partículas sólidas en el dispensador en cuando se aplicó la presión. La tinta 11 no formó una tinta imprimible. La tinta 12 formó un gel imprimible, pero la lanolina se fundió y se transformó en líquida durante la sinterización, destruyendo la muestra. La tinta 13 actuó de modo satisfactorio durante la impresión y la sinterización, y los inventores sospechan que esto es debido a que el aceite de hígado de bacalao tiene un alto contenido en ácidos grasos "libres". Las tintas 14-16 actuaron de modo satisfactorio durante la impresión y la sinterización.

35 En resumen, la utilización de ácidos grasos "libres" permite una impresión 3D de materias primas con un mayor contenido en sólidos, tales como TCP.

40 Las muestras terminadas fabricadas con las tintas 9 y 16 (los geles imprimibles y sinterizables con la mayor carga de sólidos) se visualizaron usando microscopía electrónica de barrido (figura 1). Puede observarse que las muestras sinterizan bien con la fusión de las partículas coloidales. El revestimiento de policaprolactona es evidente en las muestras revestidas. Algunas muestras (N = 5) también se ensayaron para la resistencia a la compresión usando un dispositivo de ensayo mecánico Instron (figura 2). Resultó evidente que los objetos impresos con la tinta 16 fueron más resistentes que cualquiera de los fabricados con la tinta 9, y los objetos de la tinta 16 no revestidos fueron 3,13

- 5 veces más resistentes que los objetos de la tinta 9. Las muestras para el ensayo de células se grabaron con NaOH 0,25 M durante 24 h, HCl 0,25 M durante 30 minutos y se lavaron 4 veces con H₂O y 2 veces con etanol al 77% en v/v antes de ser secados al aire y sembrados con 200.000 células madre mesenquimáticas humanas que expresan la proteína fluorescente verde inmovilizadas con telomerasa (p68) en 200 ul de medio MEM en placas de 96 pocillos no adherentes. El medio se cambió después de 24 horas a medio de mantenimiento o medio osteogénico, y en lo sucesivo se cambió dos veces semanales. Después de 15 días, las células se visualizaron usando microscopía de fluorescencia y se evaluó la viabilidad usando la titulación de células (figura 3). Las células crecieron y se unieron bien a todos los implantes ensayados, pero el ensayo de viabilidad (N = 6) mostró 4 veces más células en los implantes basados en la tinta 16, comparado con los implantes basados en la tinta 9.
- 10 Los implantes basados en la tinta 16 que habían sido revestidos una vez con policaprolactona mostraban 1,8 veces más viabilidad que los implantes basados en la tinta 9 que habían sido revestidos una vez con policaprolactona.
- Por tanto, parece que TCP impresos en 3D con suspensiones basadas en ácidos grasos tienen mayor biocompatibilidad que los impresos en 3D con suspensiones basadas en agua.

Ejemplo 2: Ensayo de fases líquidas

- 15 Se formularon las siguientes tintas/materias primas y se obtuvieron los siguientes resultados de impresión usando una impresora 3D Hyrel System 30M con un dispensador EMO-25 con una reducción de marcha 19:1 y una boquilla de 1 mm.
1. 26 g (al 83,9% en p/p) de TCP + 5 g (al 16,1% en p/p) de ácido linoleico: se imprimió bien
 2. 25 g (al 83,3% en p/p) de TCP + 5 g (al 16,7% en p/p) de ácido oleico: se imprimió bien
 - 20 3. 21 g de TCP + 5 g de alcohol oleílico: no imprimible, la fase líquida se escapa
 4. 23 g de TCP + 5 g de alcohol oleílico: no imprimible, la fase líquida se escapa
 5. 25 g (al 83,3% en p/p) de TCP + 5 g (al 16,7% en p/p) de alcohol oleílico: no imprimible, la fase líquida se escapa
 6. 26 g de TCP + 5 g de alcohol oleílico: no imprimible, la fase líquida se escapa
 7. 20 g de TCP + 5 g de oleato de metilo: no imprimible, se endurece bajo presión
 - 25 8. 22 g de TCP + 5 g de oleato de metilo: no imprimible, se endurece bajo presión
 9. 23 g de TCP + 5 g de oleato de metilo: no imprimible, se endurece bajo presión
 10. 25 g (al 83,3% en p/p) de TCP + 5 g (al 16,7% en p/p) de oleato de metilo: no imprimible, se endurece bajo presión
 11. 35 g de TCP + 15 g de H₂O: el agua gotea de la boquilla, no se imprime uniformemente
 - 30 12. 15 g de TCP + 15 g de H₂O + 1,25 g de HEC (como la tinta 9 en el ejemplo 1): imprimible
 13. 25 g (al 83,3% en p/p) de TCP + 5 g (al 16,7% en p/p) de ácido esteárico: imprimible cuando se calienta, sólida a temperatura ambiente
 14. 25 g (al 78,1%) de TCP + 7 g (al 21,9%) de ácido nafténico: imprimible
 15. 27 g (al 81,8%) de TCP + 6 g (al 18,2%) de ácido octanoico: imprimible
 - 35 Los materiales se imprimieron como cilindros con un diámetro de 2 cm y una altura de 2 cm. Las muestras 1-15 se imprimieron sobre una plataforma seca y después se sinterizaron a 1100 °C durante 2 horas. El TCP empleado tenía un tamaño promedio de partícula en el intervalo de 1-5 micrómetros.
- Aunque no se pretenda limitación alguna por la teoría, estos resultados indican:
- 40 - Que los grupos ácidos son cruciales para el proceso de impresión, puesto que las combinaciones no imprimibles basadas en alcohol oleílico y oleato de metilo demostraron que no pueden reemplazarse por un alcohol o un grupo éster.
 - Que pueden usarse ácidos grasos de cadena larga naturales, tales como ácido oleico y ácido linoleico, ácidos grasos de cadena corta naturales, tales como ácido octanoico, así como ácidos grasos no lineales sintéticos, tales como ácido nafténico. Esto indica que las características esenciales son un grupo ácido y un hidrocarburo hidrófobo.
 - 45 En resumen, es posible imprimir en 3D materiales cerámicos usando la suspensión de materia prima según la presente invención.

Ejemplo 3: Ensayo de impresión de cobre con ácido oleico como la fase líquida (ejemplo de referencia)

Se formuló la siguiente tinta de cobre/ácido oleico y se imprimió usando una impresora 3D Hyrel System 30M con un dispensador EMO-25 con una reducción de marcha 19:1 y una boquilla de 1 mm.

1. 27 g (al 84,3% en p/p) de cobre + 5 g (al 15,6% en p/p) de ácido oleico: se imprimió bien, véase la figura 5.

5 El cobre impreso tenía un tamaño de partícula menor que 75 micrómetros.

En resumen, es posible imprimir en 3D metales usando la suspensión de materia prima según la presente invención.

Ejemplo 4: Impresión de implantes óseos

Se imprimió en 3D ácido esteárico (5 g) y TCP (25 g) (tamaño promedio de partícula en el intervalo de 1-5 micrómetros) como una lámina porosa a partir de la cual se fabricaron implantes porosos más pequeños. Los implantes se sinterizaron y se sembraron con 100.000 (eGFP+) o 200.000 (eGFP-) células madre mesenquimáticas humanas inmortalizadas con telomerasa. Después de 2 días de cultivo, algunas de las células se cultivaron en un medio osteogénico. El proceso de sinterización y los implantes resultantes se caracterizaron mediante microscopía electrónica de barrido (figura 6), ensayo mecánico (figura 7), espectroscopía de Raman y fotografía (figura 8), microscopía (figura 9), tomografía microcomputerizada y ensayos para la viabilidad y la secreción de fosfatasa alcalina (figura 10) y depósito de colágeno y proteínas (figura 11).

La microscopía electrónica de barrido revela que el polvo se sinteriza con éxito para fusionar las partículas de TCP y que las células se adhieren sobre la superficie de TCP. El ensayo mecánico revela que los implantes pueden sinterizarse de modo satisfactorio, puesto que el ácido graso puede carbonizarse antes de la sinterización, y la sinterización provoca que los implantes porosos logren unas resistencias a la compresión de 11,6 MPa (DE: 2,1 MPa). La espectroscopía de Raman muestra que el TCP sinterizado es químicamente idéntico al polvo de TCP antes de la impresión 3D y la sinterización, puesto que ahora los cambios se producen durante el procesamiento. La microscopía revela que las células madre mesenquimáticas se adhieren y crecen sobre los implantes de TCP. La tomografía microcomputerizada y los ensayos de viabilidad y de secreción de fosfatasa alcalina demuestran que las células permanecen viables sobre los implantes y que pueden segregar fosfatasa alcalina y mineralizar los implantes aún más. El ensayo de depósito de colágeno y proteínas demuestra que las células pueden depositar colágeno y una matriz de proteínas sobre los implantes. También se descubrió que cuando las células madre se siembran sobre implantes de SA/TCP no sinterizados, se unen en agrupaciones (figura 12). Después de 48 horas, las células migran sobre la superficie del implante no sinterizado y adquieren morfologías de células individuales indistinguibles de las de las células madre sobre TCP sinterizado a las 48 horas.

30 En resumen, es posible imprimir y sinterizar implantes óseos que son mecánicamente resistentes, que son químicamente idénticos al material de partida, que soportan el crecimiento celular y la formación de hueso nuevo *in vitro*.

Ejemplo 5: Ensayo *in vivo* de implantes sinterizados y no sinterizados

Se trituraron andamiajes sinterizados (idénticos a los del ejemplo 4) y andamiajes no sinterizados para producir un granulado no homogéneo usando un mortero y una mano de mortero. Se colocaron 40 mg del material en polvo en jeringas de 1 ml cuya punta había sido cortada, las aberturas de las jeringas se bloquearon con algodón, y las jeringas se sometieron a autoclave hasta 120 °C. Las jeringas se mantuvieron secas hasta uno poco antes de la operación, cuando se le añadieron 200 µl de disolución salina. El polvo de cada jeringa se introdujo en bolsillos subcutáneos en la espalda de ratones NOD-SCID. Cada ratón portaba 4 bolsillos de implantes, cada uno con implantes idénticos.

El peso y el aspecto de los ratones se controló durante 8 semanas, y no se produjo una pérdida de peso significativa ni su aspecto cambió. Después los ratones recibieron eutanasia y se evaluaron los implantes histológicamente (figura 13). Se observó que los ratones tenían buen aspecto, se comportaban normalmente y que no se produjo pérdida de peso durante las 8 semanas de implantación. La tinción de H&E demostró que los implantes estaban totalmente celularizados con células que residen sobre el granulado del implante y entre el granulado, y que se había producido vascularización, según se evidencia por la presencia de vasos sanguíneos dentro de los implantes. Una tinción con rojo Sirio mostró que se había depositado colágeno a través de los implantes, y cuando se visualiza en luz polarizada resultó evidente que el colágeno, en muchos sitios, estaba organizado.

50 En resumen, los implantes son muy biocompatibles, soportan el crecimiento celular, la vascularización y la formación de hueso nuevo *in vivo*.

Ejemplo 6: Impresión 3D de materiales eléctricamente conductores (muestra de plata como ejemplo de referencia)

Se mezcló ácido esteárico con polvo de plata (5 g de SA:40 g de plata) o polvo de grafito (20 g de SA:25 g de grafito), estas mezclas se depositaron como circuitos simples, como electrodos rectangulares (20 mm x 30 mm x 2

mm) o como líneas rectas (20 mm de longitud, 2 mm de anchura) (figura 14).

El polvo de plata impreso tenía un tamaño de partícula en el intervalo de 0,5 micrómetros a 2 micrómetros.

5 Algunas de las muestras de plata se sinterizaron durante 1 hora a 400 °C y 2 horas a 700 °C. El circuito impreso en 3D se ensayó usando dos LED que se colocaron en serie y que se encienden por medio de la electricidad que pasa a través del circuito. La conductividad se midió en las líneas rectas usando un multímetro con un alambre de cobre convencional y un filamento imprimible en 3D conductor del mercado como controles. Se recogieron señales de ECG a través de los electrodos impresos en 3D o los electrodos convencionales y se registraron usando una unidad Powerlab 26T y el programa informático Labchart proporcionado por ADInstruments (figura 15).

10 En resumen, pueden imprimirse en 3D materiales eléctricamente conductores, y puede lograrse la conductividad en implantes no sinterizados. Dos usos para estos materiales pueden ser para circuitos o detectores.

Ejemplo 7: Impresión 3D de metales con ácido esteárico (ejemplo de referencia)

Se mezcló ácido esteárico con cobre (5 g de SA:50 g de cobre) o acero (15 g de SA:100 g de acero), se calentó y se depositó sobre una superficie para construir objetos (figura 16).

15 El cobre empleado (SPHERICAL, APS 10 MICRON) tenía un tamaño promedio de partícula de aproximadamente 10 micrómetros.

El acero empleado fue del tipo 316-L (malla 325). Así, las partículas tenían un tamaño igual o menor que 44 micrómetros.

En resumen, la mezcla de polvos metálicos con ácido esteárico permite el depósito calentado y la posterior solidificación de la mezcla de SA/metál.

20 Ejemplo 8: Depósito de ácido esteárico y TCP usando una pistola de pegamento

Se mezcló ácido esteárico con TCP (tamaño promedio de partícula en el intervalo de 1-5 micrómetros) (5 g:25 g) y se moldeó en varillas. Estas se colocaron en una pistola de pegamento convencional y se depositaron sobre una superficie a mano (figura 17).

25 En resumen, las suspensiones según la descripción no necesariamente tienen que ser impresas en 3D, sino que pueden ser extrusionadas o depositadas desde otros dispositivos. Pueden tener valor, por ejemplo, como cemento inyectable o relleno de huecos.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un proceso para la impresión 3D de un objeto tridimensional (3D), comprendiendo dicho proceso:
- a) proporcionar una suspensión que comprende:
- 5 • 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y
- al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;
- b) realizar una impresión 3D del objeto deseado usando la suspensión como materia prima; y
- 10 c) opcionalmente, solidificar el material impreso mediante un método seleccionado del grupo que consiste en sinterizar, fundir y/o infiltrar el material impreso en 3D.
- 2.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el material cerámico se selecciona del grupo que consiste en TCP (fosfato de tricalcio), MCP (fosfato de monocalcio), DCP (fosfato de dicalcio), fosfato de tetracalcio, hidroxiapatito, alfa-TCP, beta-TCP, óxido de titanio (titania), óxido de aluminio (alúmina), óxido de circonio (circonia), óxido de itrio (itria), circonia estabilizada con itria, óxido de indio, óxido de indio y estaño, nitruro de boro, carburo de silicio, carburo de boro, carburo de wolframio, óxido de berilio, zeolita, óxido de cerio (ceria), disiliciuro de wolframio, siliciuro de sodio, siliciuro de platino, nitruro de circonio, nitruro de wolframio, nitruro de vanadio, nitruro de tántalo, nitruro de niobio, boruro de silicio, arcilla, sílice, titanato de bario, circonato de plomo titanio, óxido de cinc, niobato de potasio, niobato de litio, wolframato de sodio, cloruro de sodio, cloruro de potasio, cloruro de magnesio, cloruro de calcio, óxido de estroncio, fosfato de estroncio, fluoruro de sodio y sus mezclas.
- 15 3.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dichos uno o más ácidos grasos se seleccionan del grupo que consiste en ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico, ácido esteárico, ácido araquídico, ácido behénico, ácido lignocérico, ácido cerótico, ácido miristoleico, ácido palmitoleico, ácido sapiénico, ácido oleico, ácido eláidico, ácido vaccénico, ácido linoleico, ácido linoelaídico, ácido α -linolénico, ácido araquidónico, ácido eicosapentaenoico, ácido erúcico, y ácido docosahexaenoico, preferiblemente ácido esteárico.
- 25 4.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, que comprende una mezcla de 80-85% (en p/p) de material cerámico y 15-20% (en p/p) de ácido graso libre, tal como una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido oleico; o una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido linoleico; o una mezcla de 80-85% (en p/p) de TCP y 15-20% (en p/p) de ácido esteárico.
- 30 5.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material cerámico y/o que contiene carbono sólido es biocompatible.
- 6.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el material cerámico y/o que contiene carbono sólido es biodegradable.
- 35 7.- El proceso según la reivindicación 6, en el que el material biodegradable se selecciona del grupo que consiste en fosfatos de calcio y sulfatos de calcio.
- 8.- El proceso según la reivindicación 1, en el que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito y grafeno.
- 40 9.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la sinterización se realiza calentando el objeto entero hasta una temperatura en el intervalo de 500 a 3000 °C, tal como en el intervalo de 600 a 700 °C, tal como en el intervalo de 900 a 1000 °C, tal como en el intervalo de 1000 a 1200 °C, tal como en el intervalo de 1200 a 1400 °C, tal como en el intervalo de 1400 a 1700 °C, o tal como en el intervalo de 1700 a 2500 °C.
- 10.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el objeto es un implante médico, tal como un implante óseo o dental.
- 45 11.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la etapa b) se realiza a una temperatura en el intervalo de 10-30 °C, tal como 15-25 °C, o en el intervalo de 30-100 °C, tal como 40-80 °C, tal como 50-70 °C, o tal como 60-70 °C.
- 50 12.- El proceso según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que se añaden uno o más fármacos antes o después de la impresión 3D, tales como una proteína natural, tal como BMP, PDGF, HGF, IGF, NGF, BDNF, GDNF, VEGF, LIF o insulina, tal como un ADN plasmídico, ADN vírico, ARN vírico, ARN de interferencia pequeño (ARNip), microARN (miARN), ARN mensajero (ARNm), un sistema de edición de ácidos nucleicos basado en CRISPR, una vitamina, tal como vitamina D, vitamina C, vitamina A, vitamina E o vitamina K, un fármaco sintético, tal

como dexametasona o H8, un fármaco anticáncer, tal como doxorrubicina, un compuesto antiinflamatorio y/o analgésico, tal como un fármaco de NSAID, o un antibiótico, tal como una penicilina, una tetraciclina, una quinolona, un macrólido, una cefalosporina, un carbapenemo, un aminoglicósido o un glico- o lipopéptido.

13.- El uso de una suspensión que comprende:

- 5 • 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y

• al menos 5% en peso de la suspensión total (en p/p) de uno o más ácidos grasos;

en un proceso de impresión 3D.

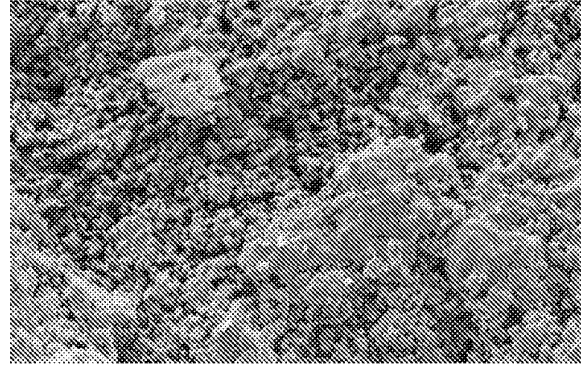
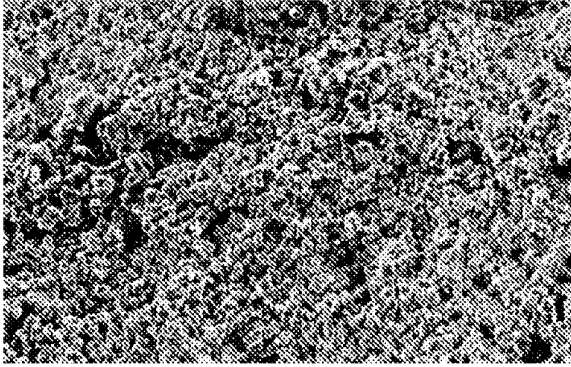
- 10 14.- El uso según la reivindicación 13, en el que el proceso de impresión 3D se selecciona del grupo que consiste en moldeo robotizado, escritura de tinta directa, impresión por inyección de tinta, inyección de ligante, sinterización térmica selectiva, sinterización con láser selectiva, fusión con láser selectiva, estereolitografía, impresión de filamentos, impresión de gránulos, impresión de materiales, fabricación con FreeForm, formación rápida de prototipos o depósito desde un brazo robótico.

- 15 15.- Un kit que comprende una impresora 3D y una suspensión que comprende:

- 50-95% en peso de la suspensión total (en p/p) de al menos un material cerámico y/o un material que contiene carbono, en la que el material que contiene carbono se selecciona del grupo que consiste en grafito, grafeno, nanotubos de carbono y otros alótropos del carbono; y

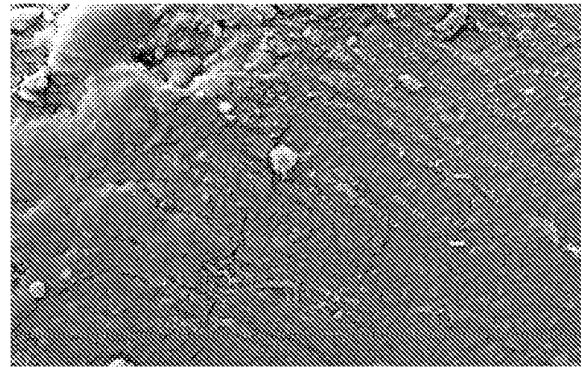
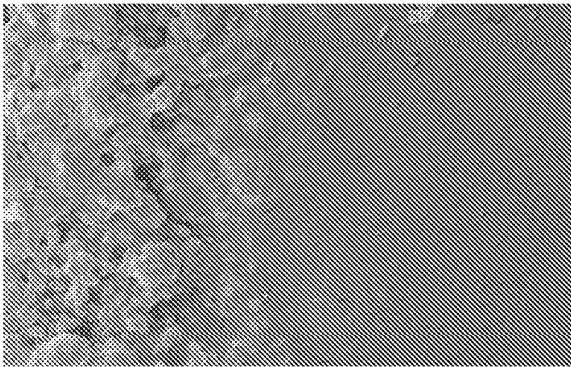
- al menos 5% en peso de la suspensión total de uno o más ácidos grasos.

20



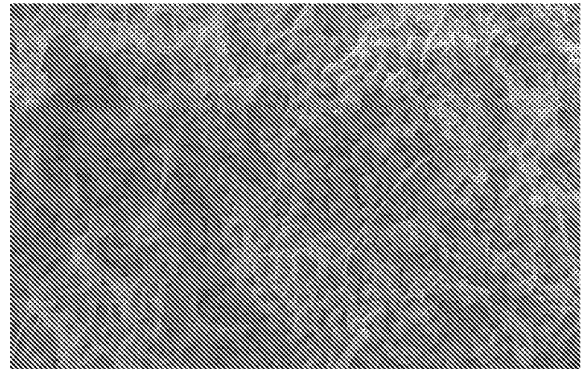
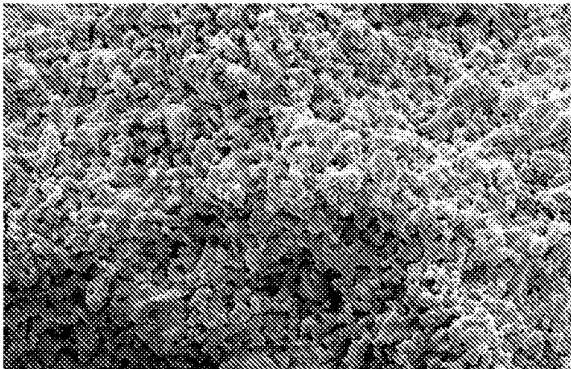
HEC-H₂O-βTCP no sinterizado

HEC-H₂O-βTCP sinterizado



HEC-H₂O-βTCP sinterizado con 1x revest. de PCL

HEC-H₂O-βTCP sinterizado con 2x revest. de PCL



Ácido oleico-βTCP sinterizado

Ácido oleico-βTCP sinterizado con 1x revest. de PCL

Fig. 1

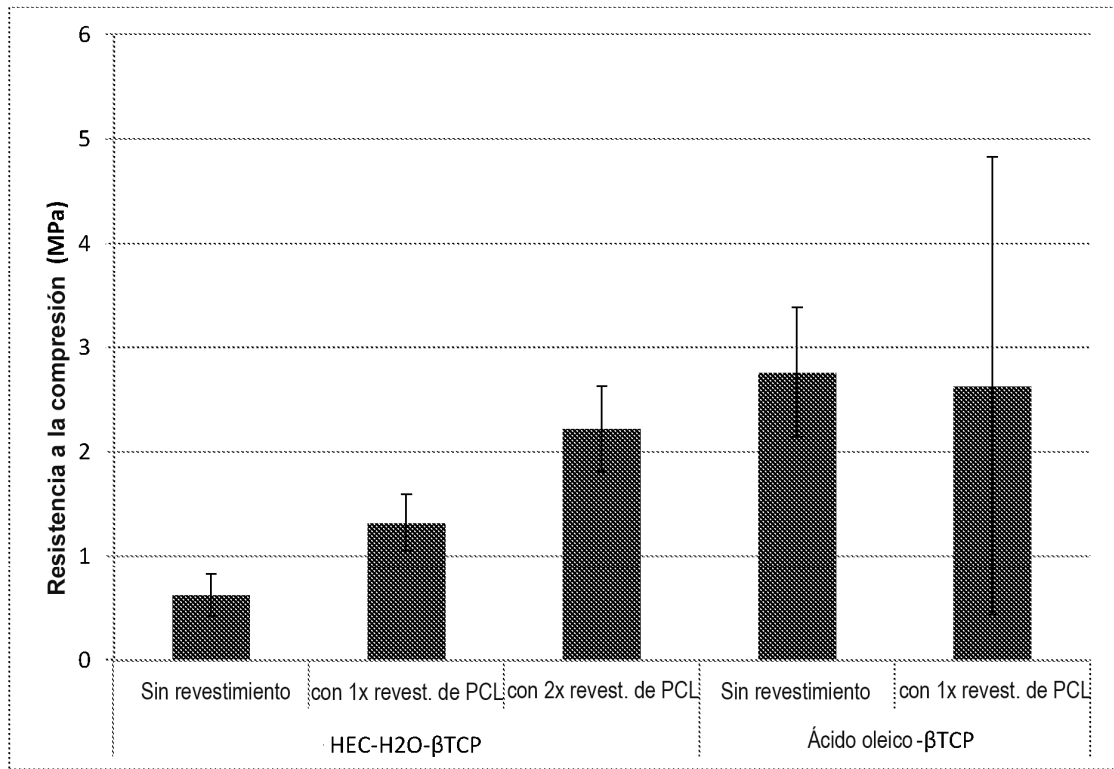
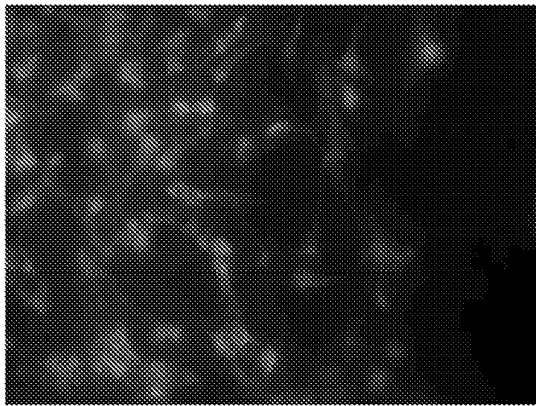
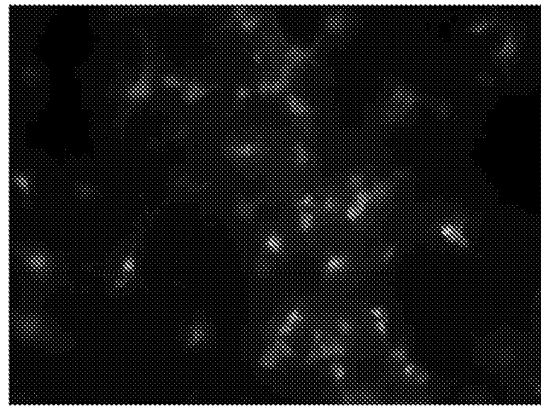


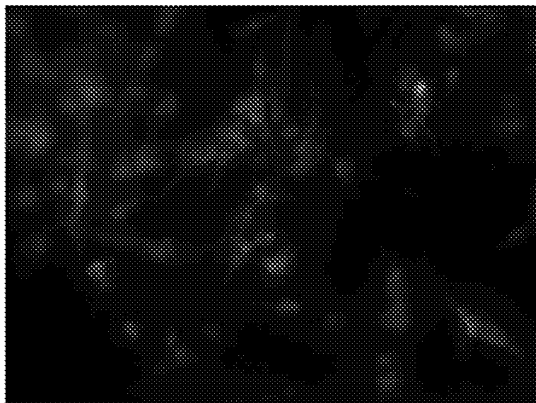
Fig. 2



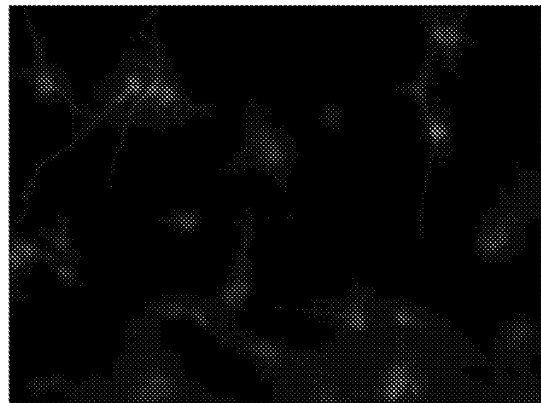
HEC-H₂O-βTCP con hMSC después de 15 días en MM



HEC-H₂O-βTCP-1xPCL con hMSC después de 15 días en MM



OA-βTCP con hMSC después de 15 días en MM



OA-βTCP-1xPCL con hMSC después de 15 días en MM

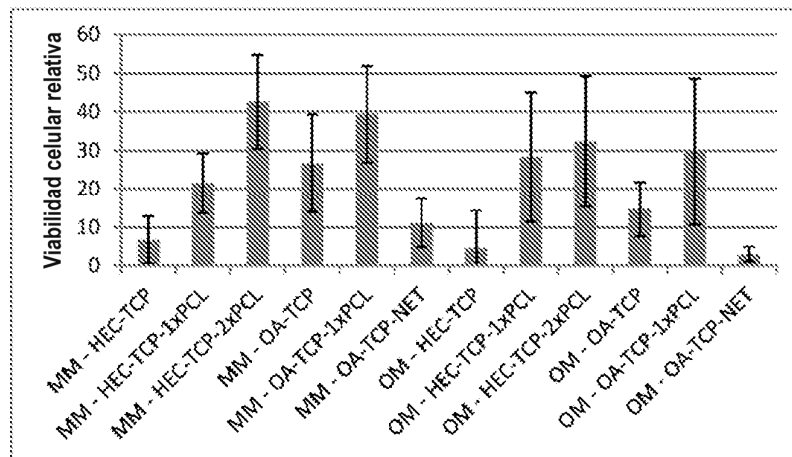


Fig. 3

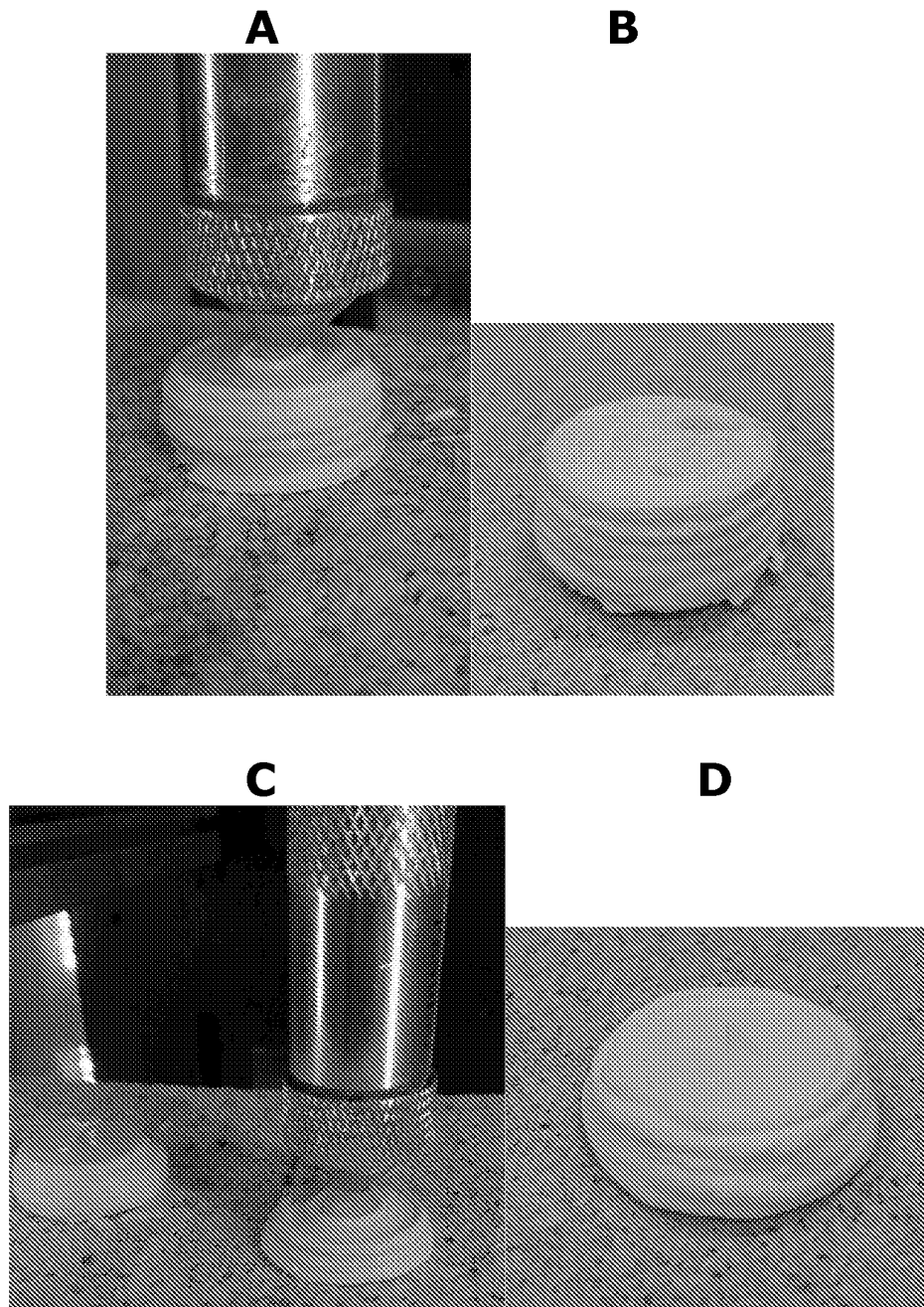
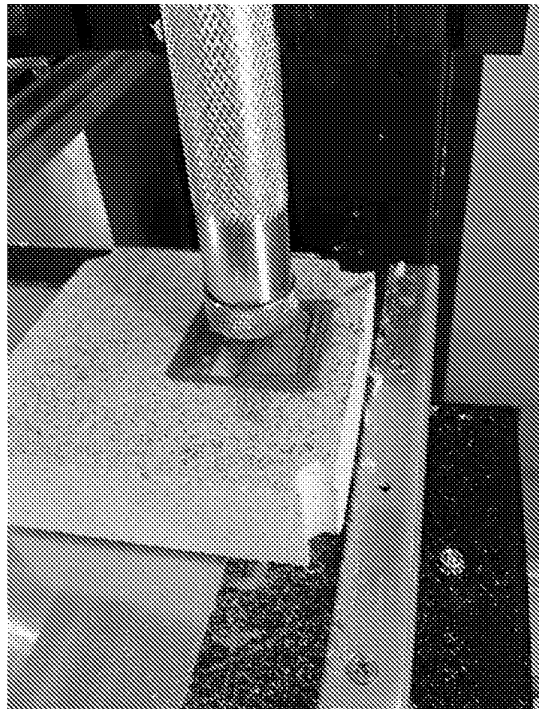


Fig. 4

A



B

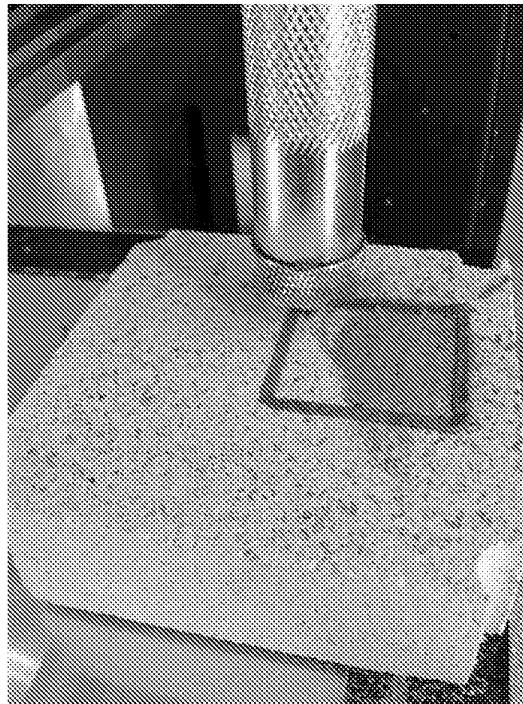


Fig. 5

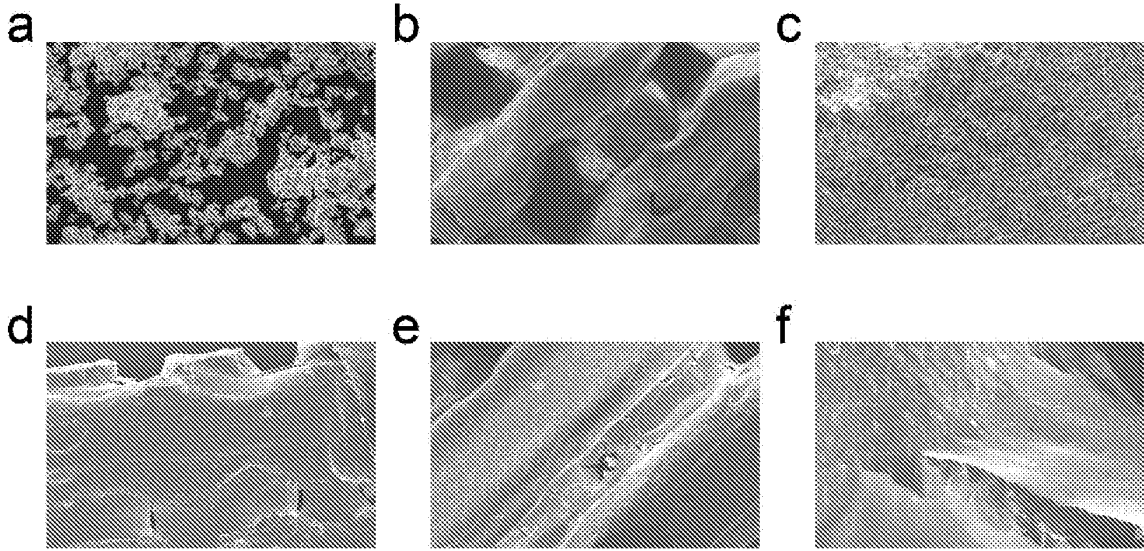


Fig. 6

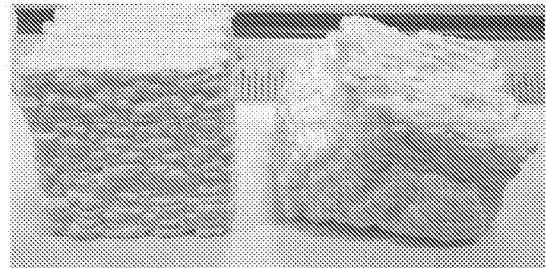
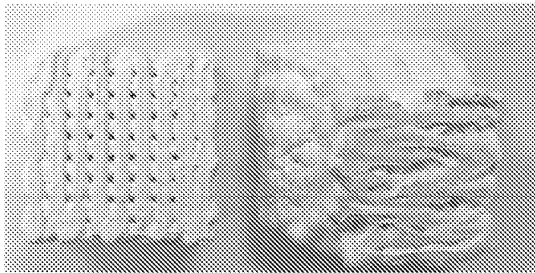
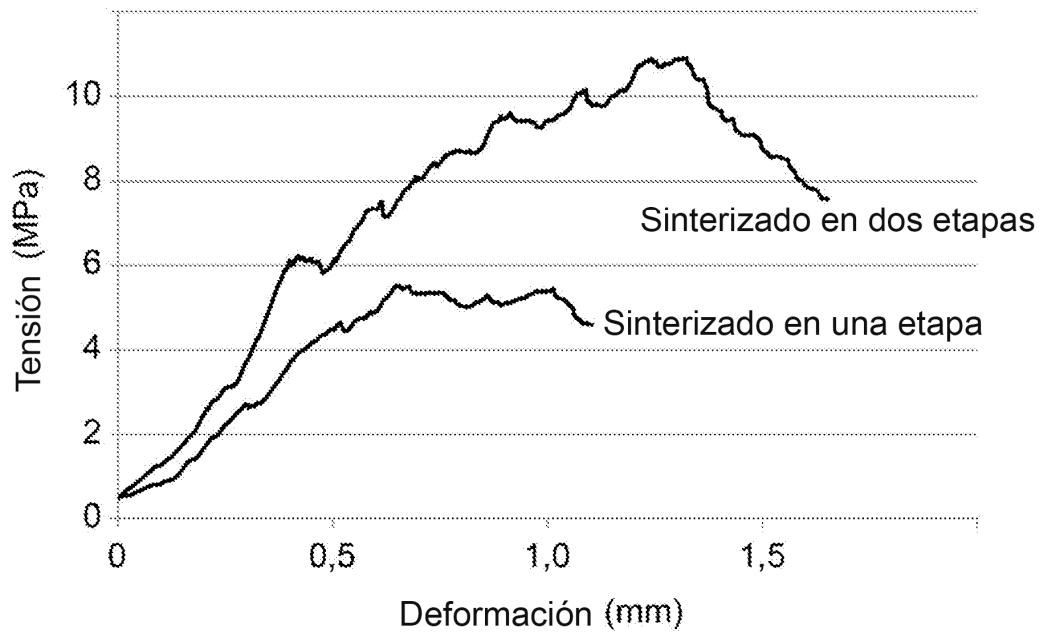


Fig. 7

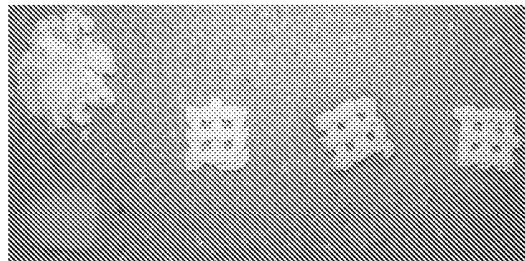
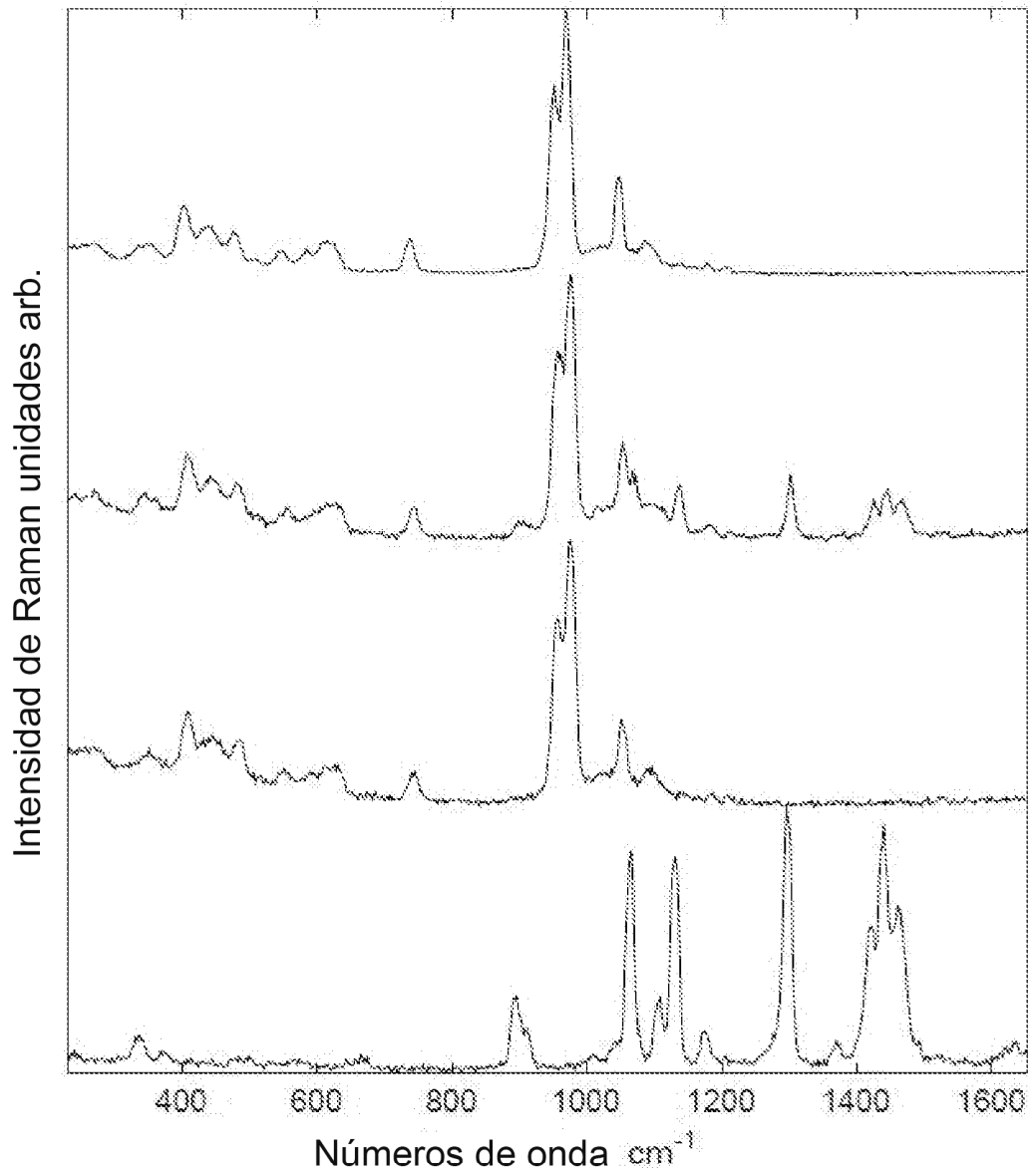
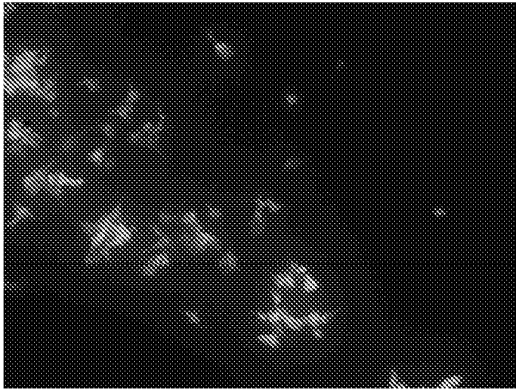
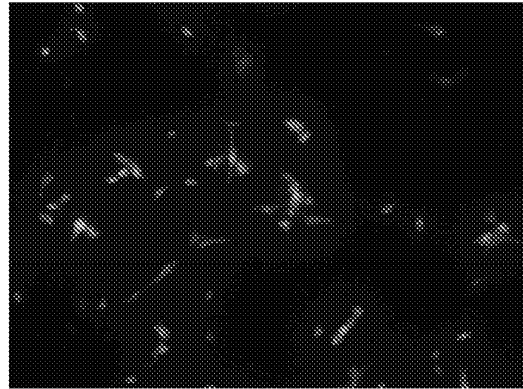


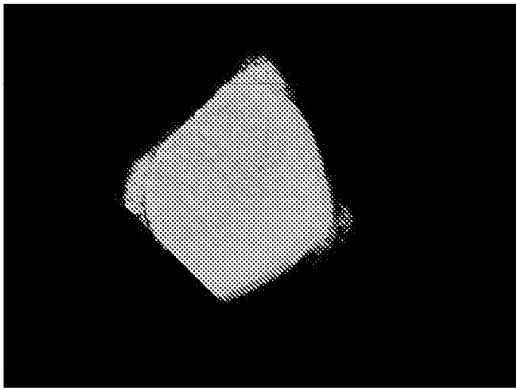
Fig. 8



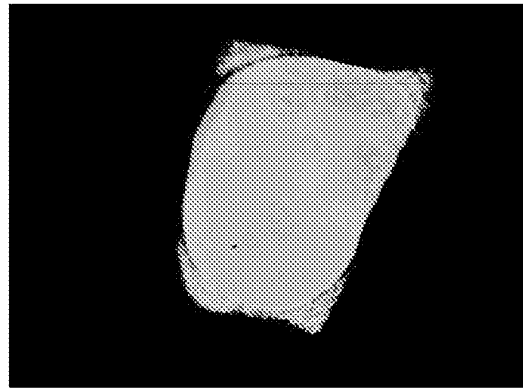
Medio de mantenimiento, día 1



Medio de mantenimiento, día 2



Medio de mantenimiento, día 2+7



Medio osteogénico, día 2+7

Fig. 9

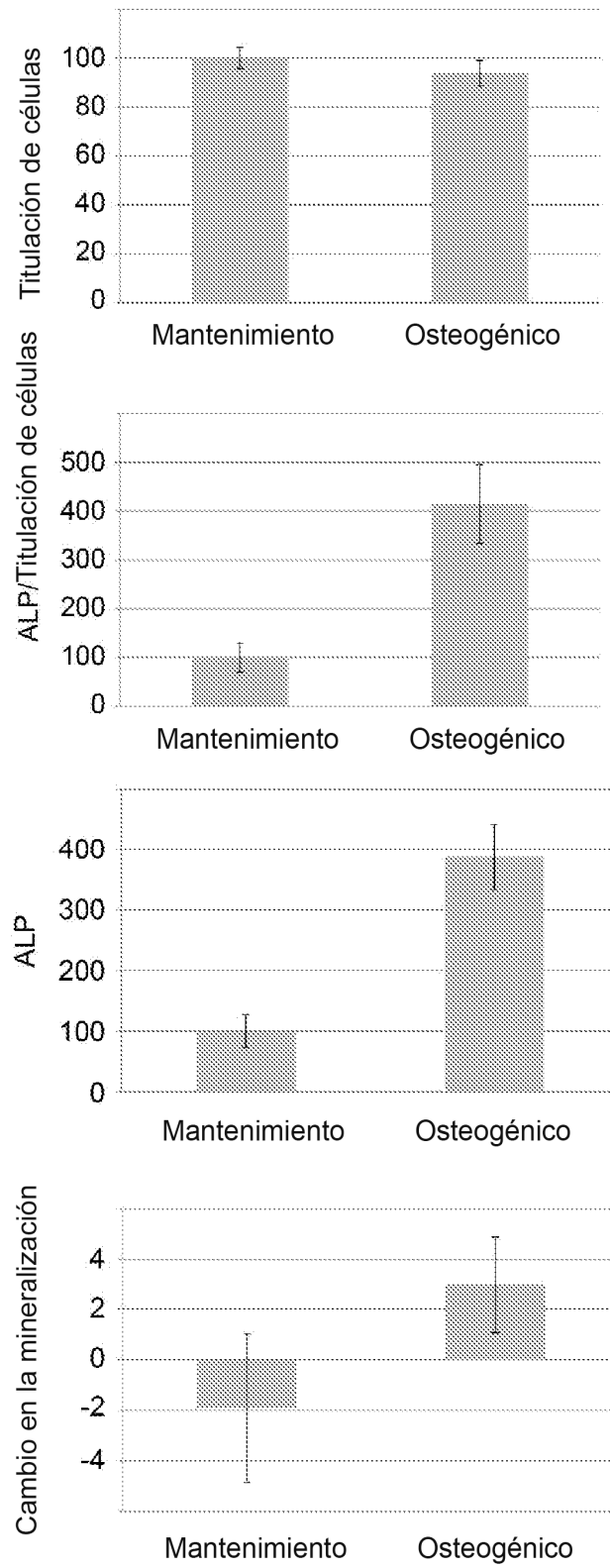


Fig. 10

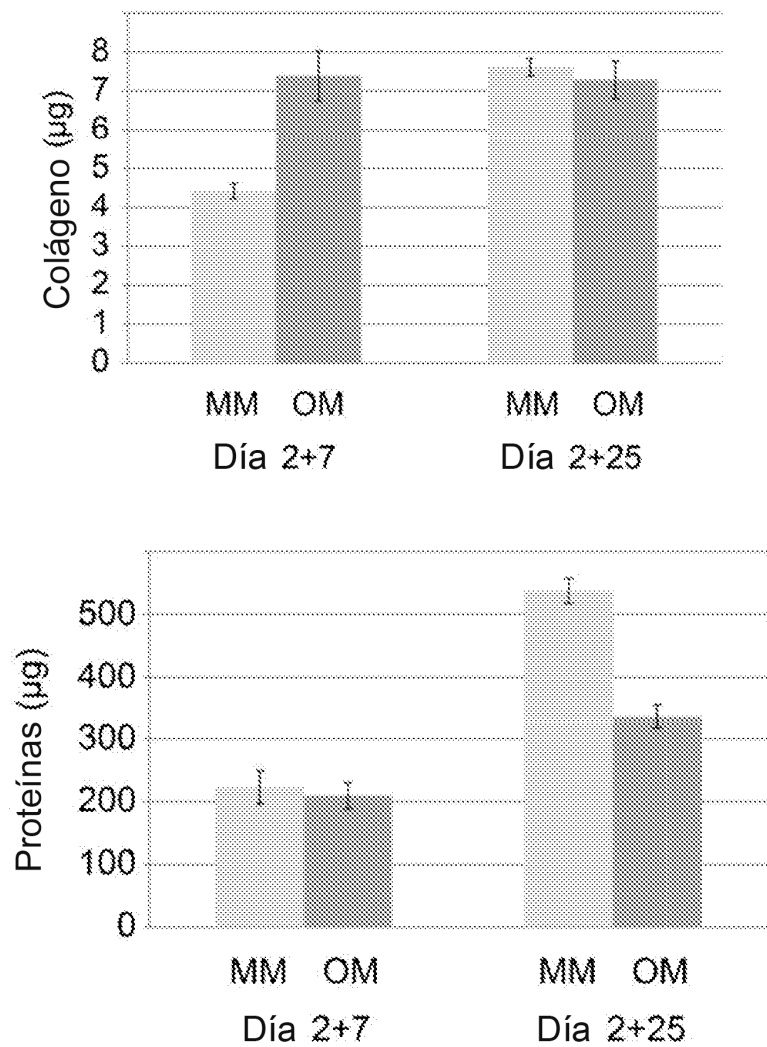
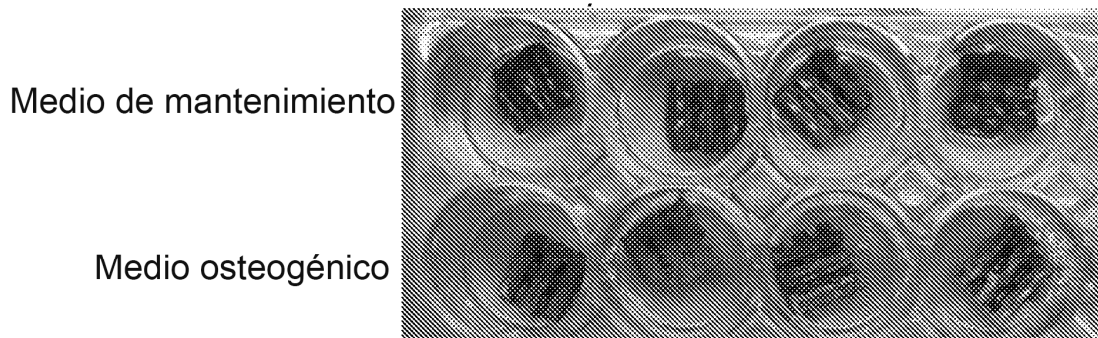


Fig. 11

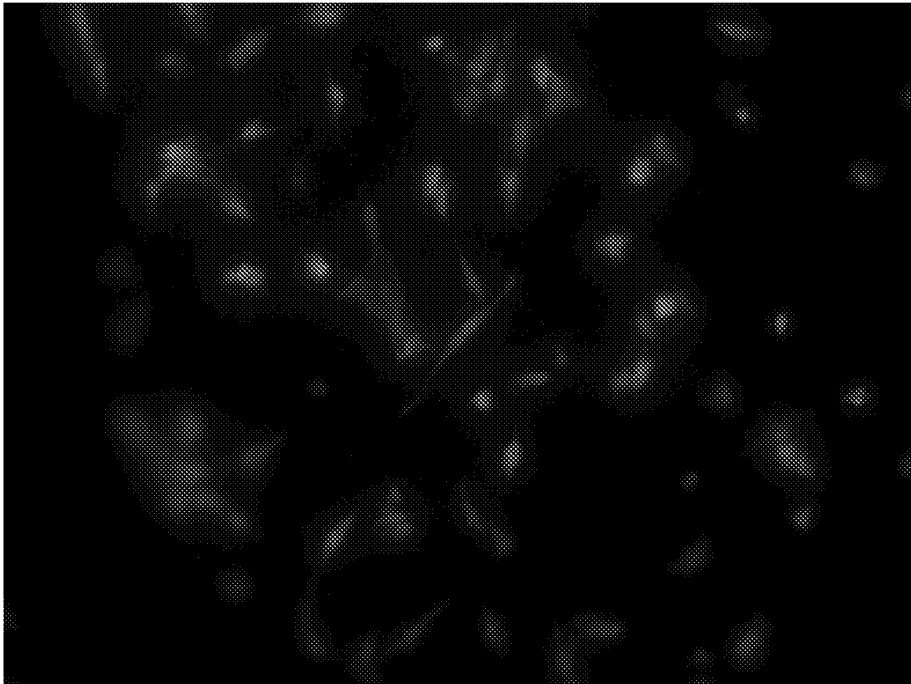
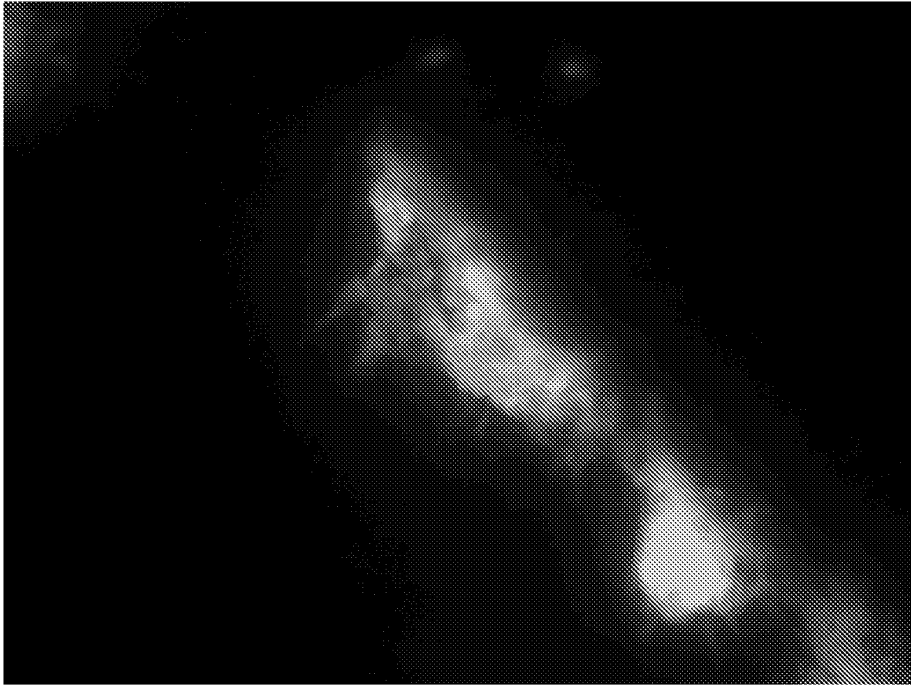


Fig. 12

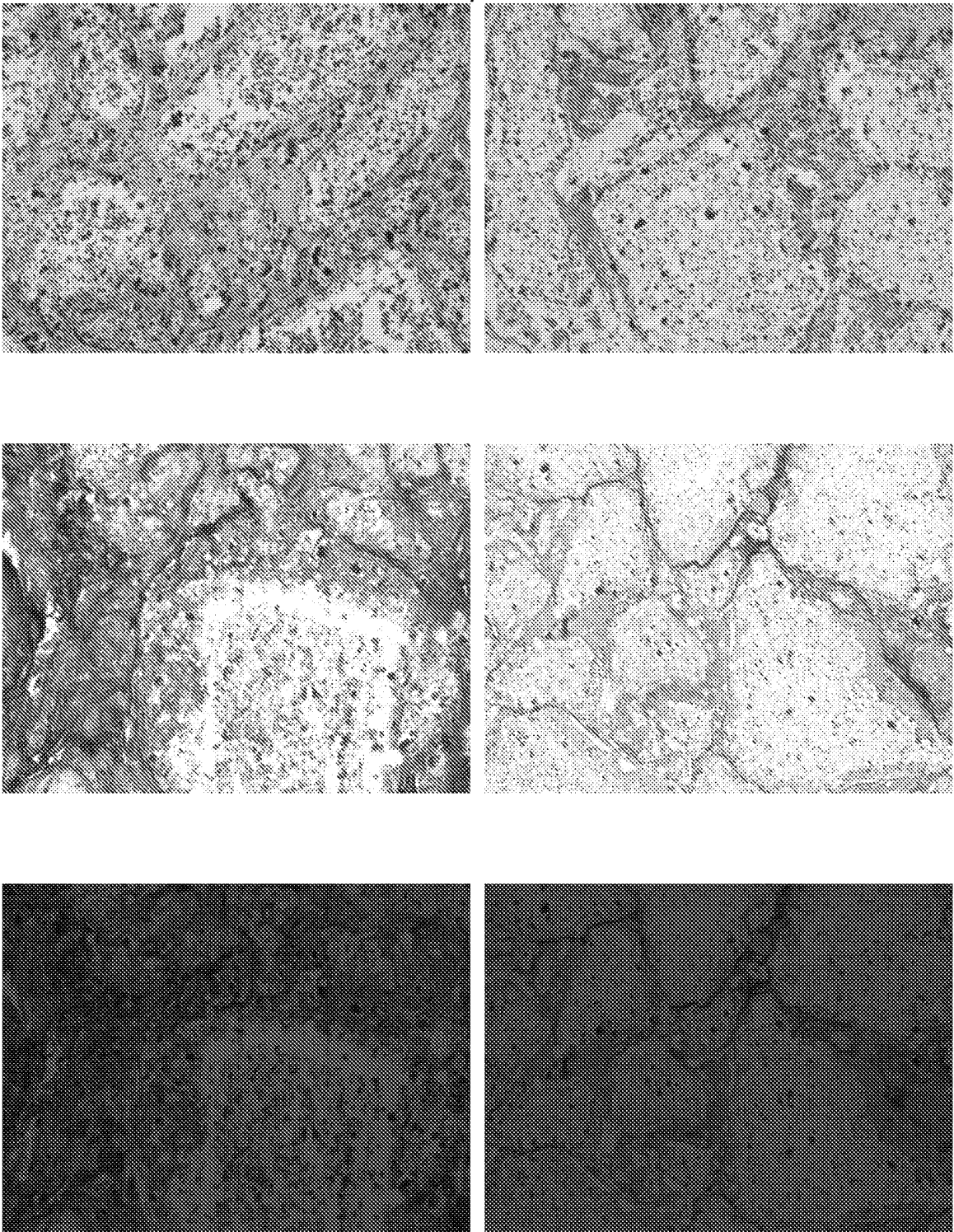
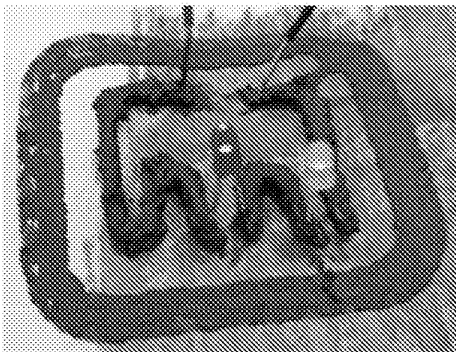
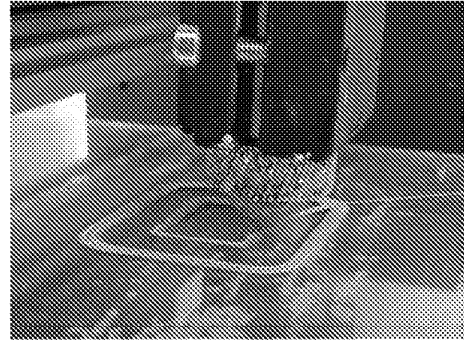
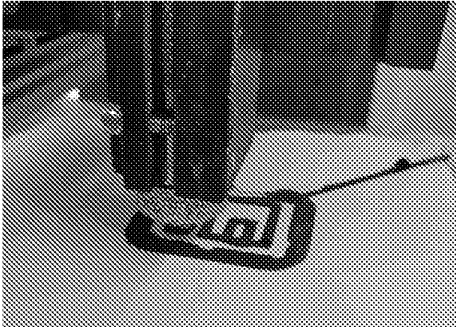


Fig. 13



Muestra	Conductividad (S/m)
Alambre de cobre normal	1428614
Plata - sinterizada	24440
Plata - no sinterizada	14933
Grafito - no sinterizado	44
Producto comercial destacado	31

Fig. 14



Fig. 15

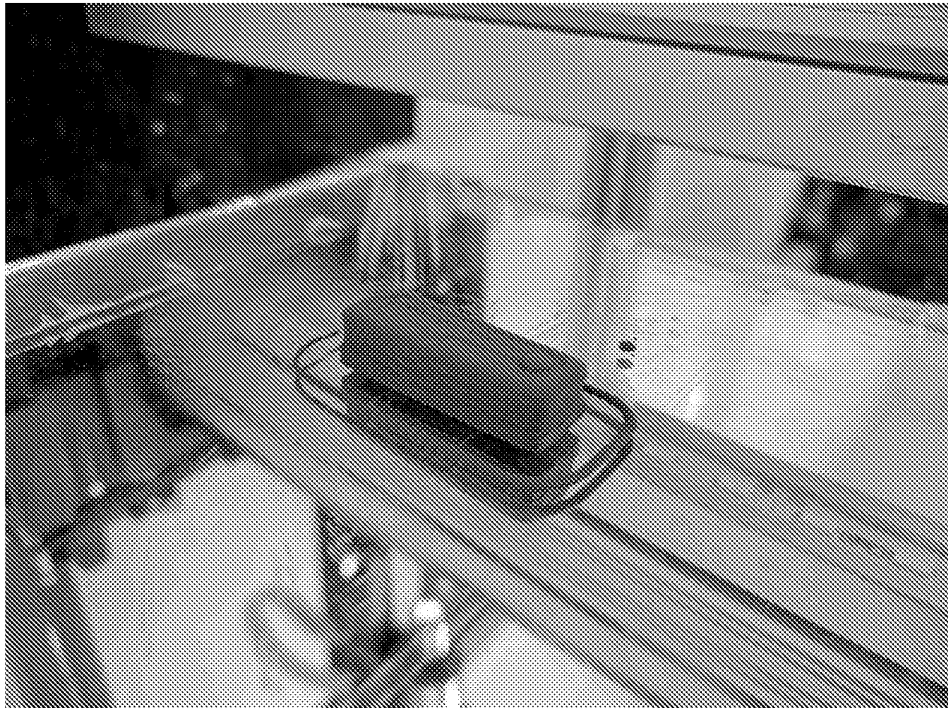
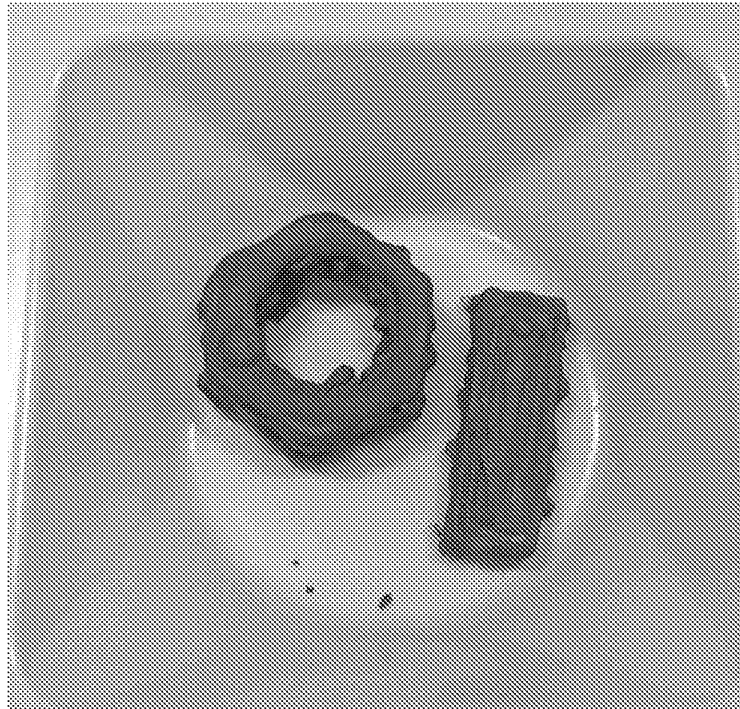


Fig. 16

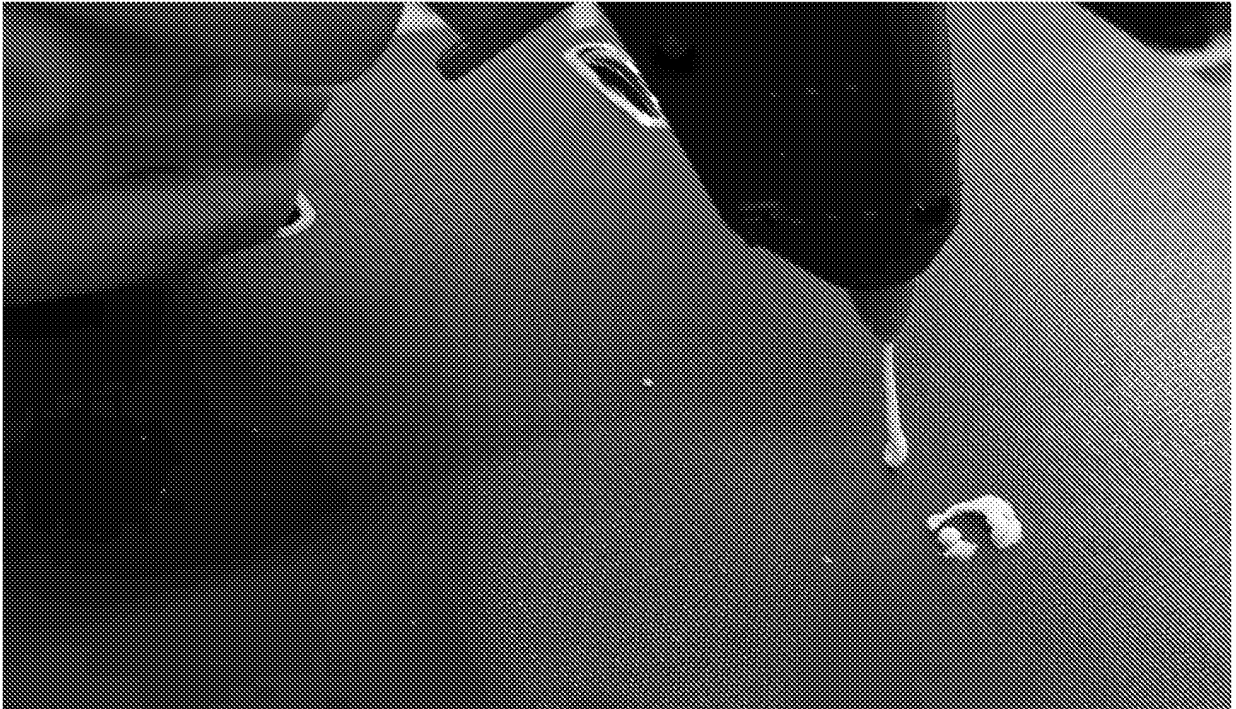


Fig. 17