

**CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE UN COMPUESTO
NANOESTRUCTURADO POROSO DE RUTILO-TITANATO DE SODIO**

LEIDY MARGARITA AVILA CERTUCHE 1227484

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE INGENIERÍA
ESCUELA DE INGENIERÍA QUÍMICA
CALI, COLOMBIA**

2017

**CARACTERIZACIÓN FÍSICOQUÍMICA DE UN COMPUESTO
NANOESTRUCTURADO POROSO DE RUTILO-TITANATO DE SODIO**

LEIDY MARGARITA AVILA CERTUCHE 1227484

**PROYECTO DE GRADO PRESENTADO PARA OPTAR AL TÍTULO DE
INGENIERO QUÍMICO**

Director:

Profesor RUBÉN JESÚS CAMARGO, Dr.

Co-director:

DIEGO FERNANDO TRIVIÑO

Estudiante de doctorado en Ingeniería química

**UNIVERSIDAD DEL VALLE
FACULTAD DE INGENIERIA
ESCUELA DE INGENIERIA QUIMICA
CALI, COLOMBIA**

2017

DEDICATORIA

Dedico este trabajo investigativo, en primer lugar a Dios, quien me dio la vida y sabiduría para finalizarlo con éxito y poder optar al título de Ingeniera Química, por mantenerme firme ante todas las adversidades que se han presentado hasta el día de hoy, en mis estudios y en la finalización de mi carrera, las cuales a su vez me ayudaron a crecer más en conocimiento y vocación ingeniera. Siempre está en todo lo que siento, pienso y hago, además de que en estos arduos años me ha mostrado su compañía, provisión, y protección.

A mis padres, ejemplo de consagración a la familia, quienes estuvieron día a día conmigo, ofreciéndome su apoyo incondicional a lo largo de la carrera y en los momentos más difíciles, quienes han sido más que un modelo en mi vida, me alientan a conseguir lo que pienso con sus sabios consejos y amor, crean en mí un espíritu de lucha y entrega por mis convicciones, me dieron la oportunidad de aprender lo más importante en mi vida, seguir mis metas. Es un verdadero honor que sean mis padres.

Así mismo, dedico mi investigación, a todos los docentes que, de alguna u otra forma, contribuyeron a mi formación, tanto como ingenieros y como personas con valores y principios morales

AGRADECIMIENTOS

Doy gracias a Dios todo poderoso, por la vida, por acompañarme en los momentos de dificultad, quien me brindó el conocimiento, paciencia y fe para permitirme culminar satisfactoriamente esta investigación científica, así también por asentar en nuestro camino, a personas que nos apoyaron incondicionalmente, durante la elaboración de este trabajo.

A mi institución, mi alma mater, por la formación profesional recibida durante estos años. A todos los docentes que me formaron en esta carrera, en especial a mi asesor Dr. Rubén Jesús Camargo por su constante apoyo, orientación y asesoría brindada, en el desarrollo y culminación de la presente tesis. Al ingeniero Diego Fernando Triviño por las facilidades brindadas y apoyo incondicional en la realización de mi trabajo de tesis, por su ardua dedicación en pro del mejoramiento y perfección de este trabajo, así como los conocimientos compartidos durante todo el proceso de elaboración de la investigación, los que servirán para futuras investigaciones.

Un especial agradecimiento a mis padres por su amor incondicional, por haberme dado un hogar en el que siempre prevaleció el amor y el respeto, por ser modelos de esfuerzo y lucha y convertirse en mi mayor motivación para seguir adelante. A mi hermano Camilo, por su gran apoyo, por su inmenso cariño, muestras de afecto y darme ánimos para alcanzar esta meta tan importante en mi carrera profesional. A todos mis familiares, por haber confiado siempre en mí como persona responsable y capacitada, para finalizar con éxito este estudio.

RESUMEN

En el presente proyecto de investigación se llevó a cabo la caracterización fisicoquímica de un compuesto nanoestructurado poroso de TiO_2 rutilo-titanato de sodio para aplicaciones biomédicas, utilizando las técnicas de microindentación Vickers $\text{HV}_{0.2}$, difracción de rayos X (DRX) y microscopia electrónica de barrido (SEM). Así mismo se evaluó el efecto de la variación de los parámetros de temperatura de sinterización (1100°C y 1200°C), tiempo de sinterización (4 h y 8 h) y porcentaje de material porogénico (15 % y 30% NaHCO_3), en la dureza, porosidad del material y fases cristalinas presentes.

Se obtuvieron estructuras porosas de TiO_2 en fase rutilo, titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$) en diferentes composiciones (wt%). Así mismo estructuras con diferentes tamaños de poro, porosidad y niveles de dureza.

Los resultados muestran niveles de dureza en un intervalo de (255,72-908,99 $\text{HV}_{0.2}$), tamaño de poros máximos y mínimos en un rango de (107,74- 377,58 μm y 12,11-17,28 μm) respectivamente y una porosidad entre (1,28-10,77%) aproximadamente. Como conclusión se tiene que el tamaño de poro, la porosidad y la dureza aumentan con el incremento de la temperatura y el tiempo de sinterización ya que estos factores pueden solidificar las muestras por desplazamiento y disminución de los espacios porosos en las muestras, igualmente, a mayor porcentaje de material porogénico, menor nivel de dureza debido a mayor tamaño de poro y porosidad, esto conlleva a que haya una menor densidad y por lo tanto menor resistencia a la penetración del indentador.

El material nanoestructurado poroso de TiO_2 (rutilo), titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$) obtenido, es adecuado para aplicaciones biomédicas como material para dispositivos o macrodispositivos celulares como soporte mecánico ya que los valores obtenidos de dureza son aptos para otorgar buena resistencia al implante y los tamaños de poro y porosidad son convenientes para dispositivos que permitan la vascularización, promoviendo la invasión celular y del tejido.

TABLA DE CONTENIDO

1. INTRODUCCIÓN	10
1.1. La diabetes mellitus (DM) tipo I.....	11
1.2. La insulina.....	12
1.3. Trasplante de páncreas	12
1.4. La encapsulación como tratamiento.....	13
1.5. Requisitos de los macrodispositivos celulares y tipos de materiales empleados para su desarrollo	13
1.6. Problemas que presentan los materiales metálicos y poliméricos	14
1.7. Materiales cerámicos como alternativa.....	14
1.8. Métodos de obtención de materiales cerámicos porosos	14
1.8.1. Método cerámico (reacción en estado sólido).....	15
1.8.2. Método sol-gel.....	15
1.8.3. Proceso hidrotérmico.....	17
1.9. El dióxido de titanio TiO_2	18
1.10. Titanatos de sodio	19
1.11. Método de obtención de cerámicos de titanato de sodio	20
1.12. Técnicas que se han empleado para caracterizar otros materiales de elaboración de dispositivos de implante.....	20
1.13. Técnicas propuestas para caracterizar el material cerámico poroso	22
1.13.1. Microindentación	22
1.13.2. La difracción de rayos X (DRX).....	23
1.13.3. La microscopía electrónica de barrido (SEM)	24
2. OBJETIVOS.....	26
2.1 OBJETIVO GENERAL.....	26
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO.....	26
3. MARCO TEÓRICO	27
3.1 Marco conceptual.....	27
3.2 Antecedentes	30
4. METODOLOGÍA	37
4.1 Síntesis del TiO_2 por el método sol-gel	37
4.2 Preparación de la mezcla de TiO_2 con NaHCO_3 (15% y 30% wt)	37

4.3 Rotulación para cada muestra	37
4.4 Prensado de las mezclas de TiO_2 con NaHCO_3 (15% y 30% wt)	38
4.5 Sinterización de las muestras	38
4.6 Identificación estructural por Difracción de Rayos X (DRX)	39
4.7 Análisis morfológico por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	39
4.8 Determinación de la dureza Vickers del material por microindentación.....	39
5. RESULTADOS Y ANÁLISIS.....	40
5.1 Pruebas DRX	40
5.2 Análisis morfológico por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)	46
5.3 Dureza Vickers	53
6. CONCLUSIONES	58
7. REFERENCIAS	59

LISTA DE TABLAS

Pág.

Tabla 1. Nomenclatura y rotulación de las pastillas.....	37
Tabla 2. Refinamiento por el método Rietveld usando software Panalytical X'Pert HighScore Plus.....	44
Tabla 3. Tamaño de poro y porosidad en las muestras.....	46
Tabla 4. Resultados obtenidos de dureza Vickers.....	53

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1. Estructura cristalina del rutilo.....	18
Figura 2. Estructura cristalina del $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$	19
Figura 3. (a) Refinamiento por el método Rietveld de A1: 1100°C 4h 30% (b) Refinamiento por el método Rietveld de A7: 1200°C 4h 30% (c) Refinamiento por el método Rietveld de B1: 1100°C 4h 15% (d) Refinamiento por el método Rietveld de B4: 1100°C 8h 15%.....	39
Figura 4. Diagrama de fase del sistema $\text{Na}_2\text{O} - \text{TiO}_2$	41
Figura 5. (a) Refinamiento por el método Rietveld de B10: 1200°C 8h 30% (b) Refinamiento por el método Rietveld de A10: 1200°C 8h 15% (c) Refinamiento por el método Rietveld de A4: 1100°C 8h 30% (d) Refinamiento por el método Rietveld de B7: 1200°C 4h 15%.....	43
Figura 6. (a) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A1: 1100°C 4h 30% (b) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A4: 1100°C 8h 30% (c) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A7: 1200°C 4h 30% (d) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A10: 1200°C 8h 30%.....	47
Figura 7. (a) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B1: 1100°C 4h 15% (b) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B4: 1100°C 8h 15% (c) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B10: 1200°C 8h 15% (d) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B7: 1200°C 4h 15%.....	50
Figura 8. Efecto del tiempo, la temperatura de sinterización y porcentaje de porogénico sobre la dureza de los compactos.....	52

1. INTRODUCCIÓN

El trasplante de páncreas es uno de los pocos métodos que reproductivamente alcanza la normoglucemia en personas con diabetes tipo I. Sin embargo, la morbilidad asociada con la cirugía y la inmunosupresión ha impedido su aplicación generalizada a todos los pacientes con diabetes mellitus y, en general, ha limitado el trasplante a pacientes con diabetes que desarrollan insuficiencia renal (Stegall et al., 2001), como tratamiento alternativo se ha desarrollado la encapsulación de los islotes pancreáticos debido a que permite el trasplante en ausencia de inmunosupresión, la tecnología se basa en el principio de que el tejido trasplantado está protegido para el sistema inmune del huésped por una membrana artificial (P De Vos, Hamel, & Tatrakiewicz, 2002). La encapsulación permite la aplicación de células secretoras de insulina de origen animal u otras fuentes sustitutivas para superar la escasez de islotes humanos (Paul De Vos & Marchetti, 2002).

Los riesgos para los receptores son inferiores con dispositivos extravasculares, que puede implantarse con cirugía mínima, y se puede recuperar fácilmente en caso de complicaciones. (Paul De Vos & Marchetti, 2002). Dichos dispositivos requieren del control en la porosidad y la permeabilidad de tal forma que la membrana no permite la entrada de células inflamatorias y moléculas grandes, tales como anticuerpos, pero sí permite el intercambio de sustancias de bajo peso molecular, tales como nutrientes, hormonas y agentes terapéuticos (Paul De Vos & Marchetti, 2002).

El dióxido de titanio y los titanatos de sodio son materiales biocompatibles estructural y químicamente estables (Hernández, Cerón, & Enrique, 2008). Se hace factible elaborar estructuras de estos compuestos con características como porosidad y dureza requeridas, debido a que se puede controlar y manipular procesos como prensado, sinterizado, tiempo de sinterización y porcentaje de porogénico (wt%), para la obtención de piezas y dispositivos con la forma y el tamaño que se requiera.

En la presente investigación se propone la caracterización fisicoquímica de un compuesto nanoestructurado poroso de TiO_2 rutilo-titanato de sodio, determinando porosidad, tamaño de

poro máximo y mínimo, fases cristalinas presente, dureza Vickers, para esto se hará uso de pruebas difracción de rayos X (DRX), microindentación y microscopia electrónica de barrido (SEM), este material a futuro podría ser utilizado para alojar células o tejido vivo específicamente islotes pancreáticos, además permitir la entrada de nutrientes y permitir la salida del compuesto producido por las células en su interior, para ayudar en el normal funcionamiento del cuerpo con enfermedades degenerativas como la diabetes mellitus tipo I.

1.1. La diabetes mellitus (DM) tipo I

La Diabetes Mellitus (DM) tipo 1, constituye uno de los principales problemas de salud pública en el mundo debido a que se está incrementando hasta adquirir proporciones epidémicas, dado que puede afectar a personas de cualquier edad, sexo, clase social y área geográfica, así como su elevada morbilidad y costo sanitario (Rizo Sánchez & Kevin, 2016). Se presenta como consecuencia de la destrucción progresiva del total de las células beta de los islotes de Langerhans del páncreas (Vélez Orrego, 2009). Los islotes pancreáticos son acúmulos de células en donde se encuentran las ya mencionadas células β , se ven crónicamente atacados por un infiltrado de células inmunológicas autoreactivas (llamado insulitis) que se sitúa alrededor de éstos y aumenta a medida que progresa la enfermedad (Manrique & Silva, 2014). Posteriormente y debido a un cambio homeostático tanto en el componente celular inmunológico como en el endocrino, la insulitis termina por destruir las células β induciendo así los síntomas clínicos de la diabetes de tipo 1 (Gazda LS, Charlton B & Lafferty KJ). La diabetes mellitus (DM) tipo I es una enfermedad sistémica, crónica y degenerativa que puede generar complicaciones por enfermedades microvasculares (retinopatía, ceguera, neuropatía y falla renal) y macrovasculares (enfermedad coronaria, paro cardíaco, enfermedad vascular periférica), que finalmente pueden provocar la amputación de una extremidad (Contreras Samaniego, 2010). Una vez desarrollada la diabetes mellitus tipo I, los pacientes son dependientes de la administración exógena de insulina (Olvera-Granados, Leo-Amador, & Hernández-Montiel, 2008).

1.2. La insulina

La insulina es una hormona liberada por las células beta pancreáticas en respuesta a niveles elevados de nutrientes en sangre, controlando funciones energéticas críticas como el metabolismo de la glucosa y de lípidos (Reyes, Alberto, Plancarte, & Araceli, 2008), actualmente 65% de los diabéticos padecen de hipertensión arterial, y 60% tiene daño moderado a severo en el sistema nervioso, y tienen 2.4 veces mayor riesgo de sufrir un evento vascular cerebral, una insuficiencia renal, ceguera, amputación de extremidades y ataques cardiacos (Landeros Olvera, 2000). El tratamiento de la diabetes mellitus con insulina no evita la aparición de complicaciones. Como la cronicidad del tratamiento, la intensidad de los controles, las complicaciones ocasionadas por la hipoglucemia y las alteraciones vasculares generadas a pesar del adecuado control metabólico (Argibay, 2007).

1.3. Trasplante de páncreas

El trasplante de órganos constituye uno de los avances más importantes en la historia de la medicina porque ha contribuido a prolongar la supervivencia y la calidad de vida de la población (Daga Ruiz, Fernández Aguirre, Segura González, & Carballo Ruiz, 2008), pero la necesidad de inmunosupresión, para la prevención del rechazo, hace que el trasplante de páncreas deba restringirse a los pacientes en los que las complicaciones de la diabetes pueden llegar a ser más severas que los potenciales efectos indeseables de la medicación antirechazo (Daga Ruiz et al., 2008). Aunque los agentes inmunosupresores cada vez más potentes han reducido drásticamente la incidencia de rechazo de órganos trasplantados, han aumentado la susceptibilidad de los pacientes a infecciones oportunistas y cáncer (Fishman, 2007). Por estas razones se convierte en un propósito de primer orden, avanzar en terapias no convencionales que permitan encontrar el camino en la solución de estos inconvenientes, por lo cual se han desarrollado tecnologías de encapsulación como opción de tratamiento (Jaramillo, Paucar, & García, 2013). La encapsulación de islotes pancreáticos o de Langerhans es considerado un tratamiento alternativo al convencional que permitan una regulación metabólica «casi fisiológica» (Casanova, 2009).

1.4. La encapsulación como tratamiento

La encapsulación es definida como una tecnología de inmunoaislamiento que consiste en un material poroso que permite liberar la proteína terapéutica secretada por el tejido celular alojado en su interior de forma controlada bajo condiciones específicas, y puede proteger el tejido celular encapsulado (Parra, 2011). El concepto del encapsulamiento de los islotes pancreáticos o islotes de Langerhans para el tratamiento de la diabetes consiste en recubrir a los islotes con una membrana semipermeable (Argibay, 2007), ésta debe permitir la entrada de nutrientes al tejido celular y permitir la salida del compuesto terapéutico producido por las células en su interior. La simplificación del procedimiento quirúrgico, comparado con el trasplante de páncreas, así como la posibilidad de realizar trasplantes sucesivos (hasta dos o tres) en el mismo paciente, en función de sus necesidades ha estimulado los esfuerzos en esta dirección (Soria, 2001).

Los resultados del trasplante de islotes pancreáticos son cada vez más esperanzadores, y se han obtenido desenlaces que se aproximan al 95% de injertos funcionantes y un 80% de insulinoindependencias mantenidas más allá de los primeros 2 años (Balibrea del Castillo et al., 2007).

Existen evidencias que indican que el tejido pancreático contiene de 500 000 a 1 millón de islotes y cada uno con un diámetro que oscila entre 100-200 μm y están compuestos de varios cientos de células productoras de hormonas (Zambrano González, 2007).

1.5. Requisitos de los macrodispositivos celulares y tipos de materiales empleados para su desarrollo

Para que un material sea apto para proteger y contener células y/o tejidos en membranas semipermeables debe reunir ciertas características tales como: biocompatibilidad, resistencia mecánica, estabilidad química, baja toxicidad, etc. (Neira et al., 2013). Entre los tipos de materiales utilizados para encapsular células se encuentran los polímeros como el quitosano y el α -hidroxiácido sintético (Linn et al., 2003) y metales como acero inoxidable (Lizarbe, 2007).

1.6. Problemas que presentan los materiales metálicos y poliméricos

Al ser implantados los materiales en el medio interno están sometidos, de manera continua o cíclica, a diferentes tipos de estrés que debilitan su resistencia. Ello ocurre en un medio acuoso, iónico, que puede ser electroquímicamente activo provocando corrosión de los metales y ablandamiento de los polímeros (Bustamante Osorno, 2007). Además, la adsorción de proteínas por el metal puede favorecer la corrosión. Las células producen radicales o especies reactivas fundamentalmente de oxígeno y enzimas, que pueden degradar el material polimérico (Bustamante Osorno, 2007). Se ha encontrado que al introducir los dispositivos de implante elaborados de acero inoxidable en el organismo, el mismo responde con una irritación e inflamación permanente, producto de la rotura vascular y de los tejidos, además de la abrasión del tejido con el implante, como factor mecánico y de la liberación de iones tóxicos, como factor químico (Rodríguez Milián, 2007).

1.7. Materiales cerámicos como alternativa

Los cerámicos no se encuentran como materiales para macrodispositivos, por tal motivo proponemos el desarrollo del mismo ya que los dispositivos cerámicos presentan como propiedades, más rigidez y mayor resistencia que el acero (Muratore Moreno & P Rodríguez Alvarez, 2003) cuando se someten a fuerzas de compresión y corrosión que los metales o los polímeros, tienen una densidad menor que la mayoría de los metales y sus aleaciones; y sus materias primas son abundantes y económicas (Muratore Moreno & P Rodríguez Alvarez, 2003). El motivo por el que las cerámicas resultan tan atractivas como biomateriales, radica en el hecho de que, en general, son materiales químicamente inertes, no suelen desencadenar respuestas no deseadas en el tejido en el que se implantan, y no son susceptibles de ataque microbiano (Lizarbe, 2007).

1.8. Métodos de obtención de materiales cerámicos porosos

Existen numerosos métodos para sintetizar materiales cerámicos porosos, a continuación se detallan algunos métodos de síntesis:

1.8.1. Método cerámico (reacción en estado sólido)

Es la técnica tradicional de preparación en estado sólido que produce compuestos estables termodinámicamente (Amparo & Santos, 2004). Generalmente en los sólidos no ocurren reacciones a temperatura ambiente, son necesarias estadías largas de tiempo y temperatura, usualmente entre 1000-1500 °C. Esto muestra que tanto los factores cinéticos como termodinámicos son importantes en este tipo de reacciones (Ortega Lara, 2003). Se ponen en contacto los reactivos sólidos que previamente se mezclan en un mortero o en un molino de bolas (> 20 g), y luego se calientan a temperaturas suficientemente altas para permitir interdifusión y reacciones de estado sólido (Amparo & Santos, 2004). Los productos de las reacciones de estado sólido forman polvos o piezas policristalinas sinterizadas (Ortega Lara, 2003). Se requieren temperaturas muy elevadas, que representa un gran consumo de energía (Schwarz, J.; Contescu, C. y Contescu, A., 1995). Se obtienen diámetros de poro $\approx$ 100 nm.(Benito, Conesa, & Rodríguez, 2004)

1.8.2. Método sol-gel

Los tamaños de poro que se obtienen se pueden controlar por el tamaño de las partículas que forman el sol y por la temperatura de cocción, se obtienen diámetros de poro de 1-50 nm (Benito et al., 2004)

Este proceso se ha convertido en los últimos años en el más importante (debido a los buenos resultados que proporciona) a la hora de preparar capas porosas cerámicas (Benito et al., 2004). Este método presenta ventajas con respecto a los tradicionales, debido a que se obtiene mayor homogeneidad de los productos de partida, temperaturas de síntesis muy bajas lo que permite ahorrar energía y minimizar pérdidas por evaporación y mayor homogeneidad y pureza de los productos finales (Pabón Gelves, Borja Ordóñez, Ordóñez Loza, & Ramírez Vélez, 2013). Un sol es una dispersión de partículas coloidales en un líquido donde las partículas son suficientemente pequeñas para permanecer suspendidas por movimiento Browniano. Las partículas coloidales son partículas sólidas con diámetros de 1-100 nm. Un gel por su parte, es un sólido consistente de al menos dos fases donde una fase sólida forma una red rígida e

interconectada con poros del orden de submicrones (10^{-6} m), que atrapa e inmoviliza una fase líquida. La formación del gel, se debe principalmente al aumento de la viscosidad de la solución coloidal (Hurtado A. & C, 2008).

El proceso sol-gel está conformado por cuatro etapas: preparación del sol, gelificación, secado y tratamiento Térmico

1.8.2.1. Preparación del sol

En La preparación del sol se usan precursores moleculares, ya sean sales de metales inorgánicos o compuestos organometálicos, como los alcóxidos metálicos (Cartes & Pereira, 2016). La etapa de formación del sol experimenta dos tipos de reacciones: hidrólisis y condensación. En la hidrólisis ocurre la solvatación con moléculas de agua y en la condensación ocurren reacciones por sustitución o adición, dependiendo de la electronegatividad de las especies involucradas (Hurtado A. & C, 2008).

1.8.2.2. Gelificación

Las reacciones de hidrólisis y condensación, conducen a la formación de agregados (clusters), que se enlazan hasta formar un único agregado gigante llamado gel (Hurtado A. & C, 2008). Para alcanzar el punto de gelificación existen dos maneras. La primera, mediante la remoción del solvente el cual obliga a la especie polimérica a compactarse y por tanto se incrementa la probabilidad de entrecruzamiento, la evaporación de solventes orgánicos se incrementa con el aumento de la temperatura, acelerando la condensación y por ende, la formación del gel (Hurtado A. & C, 2008). En cuanto a la temperatura límite para la gelificación del sistema, ésta es determinada a partir del punto de ebullición del solvente orgánico (Hurtado A. & C, 2008). Y la segunda manera para alcanzar el punto de gelificación es mediante el envejecimiento de la solución, lo que permite continuar las reacciones de hidrólisis y condensación hasta que se forma un retículo continuo por eliminación de grupos OH y R (grupo alquilo).

1.8.2.3. Secado

Una vez que el gel se ha obtenido, este debe ser secado para remover el solvente atrapado en los poros. El secado por evaporación convencional de un gel induce presión capilar asociada entre la interfase líquido-vapor dentro de un poro, y la tensión superficial empuja las paredes del sólido (Ramírez Palma, Huirache Acuña, Espinosa Acosta, & Genoveva, 2010).

1.8.2.4. Tratamiento Térmico

El cambio físico más notable que experimenta un gel al ser calentado es la contracción, sin embargo, durante el tratamiento térmico ocurren una serie de cambios físicos y químicos (Hurtado A. & C, 2008). Entre ellos se encuentran: Cambios que implican pérdida de masa: como la evaporación de solvente, la remoción de radicales orgánicos residuales y la descomposición de sales. En algunos casos también puede observarse: coalescencia de partículas y transformaciones de fase cristalina (Hurtado A. & C, 2008).

1.8.3. Proceso hidrotérmico

El proceso hidrotérmico cuenta con la presencia de fase acuosa en el sistema y su principal ventaja es que el agua puede participar activamente en la reacción mediante la aceleración de las velocidades de disolución, difusión, adsorción, reacción y cristalización (nucleación y crecimiento) (Villora, Callejas, & Barba, 2002). El método de síntesis hidrotérmica consiste en la formación de los sólidos microporosos a partir de soluciones acuosas de los reaccionantes en un autoclave bajo condiciones solvotérmicas (temperatura entre 80 y 200 °C, presión autógena entre 30 y 910 bar) (Amparo & Santos, 2004), se utilizan autoclaves de acero inoxidable recubiertas internamente con teflón y con un tiempo de calentamiento que va desde unas pocas horas a aproximadamente treinta días (Amparo & Santos, 2004). Lo anterior posibilita disolver y recrystalizar materiales que son relativamente insolubles en condiciones habituales (Chiancone & Foladori, 2010).. Las temperaturas son inferiores a las necesarias en el proceso cerámico y en el sol-gel (Amparo & Santos, 2004). Se obtienen diámetros de poro < 1 nm (Benito et al., 2004).

Como en los casos anteriores aquí también es necesario destacar que las condiciones de reacción afectan en gran medida al producto resultante, es por ello que los diversos parámetros de reacción deben ser cuidadosamente seleccionados y ajustados en función de las características del producto que se desee obtener (Chiancone & Foladori, 2010).

1.9. El dióxido de titanio TiO_2

Como las cerámicas resultan tan atractivas como biomateriales por las razones que ya hemos mencionado, se propone trabajar con el dióxido de titanio (TiO_2) obtenido a partir de sol-gel, el cual es estable químicamente, presenta buenas propiedades mecánicas y de biocompatibilidad (Hernández et al., 2008). El dióxido de titanio (TiO_2) ha generado un especial interés en la ciencia de materiales nanoestructurados debido a su baja toxicidad, bajo costo, y estabilidad química (Arenas Hernandes, 2016). La fase cristalina del TiO_2 con la cual se trabajará es el rutilo (ver Figura 1) conformado en una celda tetragonal descrita como cadenas de octaedros TiO_6 en las que cada ion Ti^{4+} está rodeado de un octaedro de seis iones O^{2-} (Pacheco S., Rico V., Díaz F., & Espitia R., 2012). El rutilo es termodinámicamente más estable que la fase anatasa del TiO_2 cristalino, y se puede formar sobre titanio por tratamiento térmico (Chiancone & Foladori, 2010)

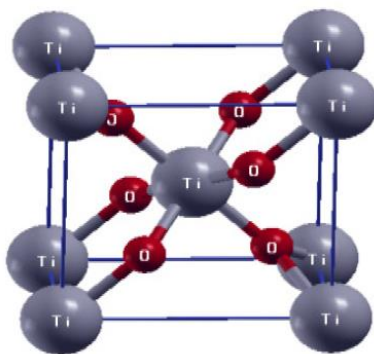


Figura 1. Estructura cristalina del rutilo (Pacheco S. et al., 2012)

1.10. Titanatos de sodio

En la presente investigación se propone el uso de bicarbonato de sodio $\text{NaH}(\text{CO}_3)$ como agente formador de poros, que al ser mezclado en diferentes proporciones (wt%) con el TiO_2 en polvo, prensado y sinterizado, es posible obtener estructuras sólidas porosas de TiO_2 (rutilo)- $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ - $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ con diferentes niveles de porosidad y dureza. Se ha demostrado que el titanato de sodio al ser sumergido en fluido fisiológico presenta la formación de apatita similar a la del hueso y fuertemente es adherida al sustrato (Ortega Lara, 2003). En trabajos previos se investigó la bioactividad in vitro de titanatos de sodio derivados de sol-gel con diferentes contenidos de sodio, titanatos de sodio calcinados muestran un comportamiento bioactivo cuando se expone al fluido corporal simulado (SBF) (Becker, Hofmann, & Müller, 2007). A mayor contenido de sodio implica mayor bioactividad ya que una mayor cantidad de iones de sodio está disponible para el intercambio con iones H_3O^+ de SBF, que resulta en la formación de grupos Ti-OH y posteriormente en la formación de un titanato de calcio intermedio (Becker et al., 2007).

Los titanatos de sodio presentan una buena afinidad por la adsorción de metales nobles, compuestos de mercurio y cadmio del agua, por esto pueden ser usados en el tratamiento de pacientes con niveles tóxicos de metales, como agentes terapéuticos para el tratamiento de cáncer y bactericidas para el tratamiento mundial y en los materiales dentales (Nafeaa et al., 2015). El hexatitanato de sodio $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ (ver Figura 2) tiene estructura de túnel con Na^+ en el interior (Zhang, Zhang, Gong, & Song, 2012).

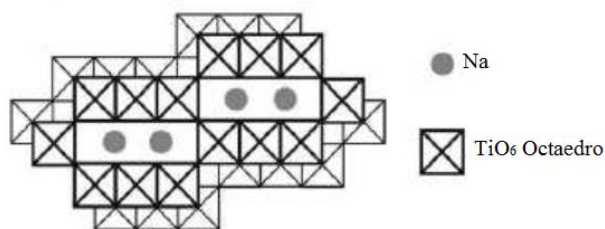


Figura 2. Estructura cristalina del $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ (Zhang et al., 2012).

1.11. Método de obtención de cerámicos de titanato de sodio

Las propiedades químicas y físicas de los titanatos de sodio dependen de los reactivos y del método de preparación utilizado (Štengl et al., 2006). El método estándar para la preparación de titanatos de sodio consiste en la reacción de TiO_2 con Na_2CO_3 a temperaturas alrededor de 1000°C ; el tamaño típico de partícula de los productos obtenidos es de aproximadamente $50\mu\text{m}$ (Ko'rösi et al., 2012). El método sol-gel también se han utilizado para sintetizar titanatos de sodio, con un tamaño de partícula de alrededor de $10\mu\text{m}$ (Zárate, Fuentes, Wiff, Fuenzalida, & Cabrera, 2007). Estructuras con características mucho más pequeñas (estructuras tubulares con diámetros de aproximadamente 10 nm y longitudes alrededor de 100 nm) han sido sintetizadas utilizando un simple proceso hidrotérmico (Kijima, 2010), que consistía en mezclar finas partículas de TiO_2 (rutilo o anatasa) con solución acuosa de NaOH en un reactor sellado a $100\text{-}160^\circ\text{C}$, seguido por un tratamiento en $0,1\text{ M HCl}$. (Zárate et al., 2007).

1.12. Técnicas que se han empleado para caracterizar otros materiales de elaboración de dispositivos de implante

Entre otros métodos, las propiedades mecánicas de materiales como los hidrogeles para dispositivos de implante, se caracterizan por pruebas de tracción, pruebas de compresión y análisis mecánico dinámico (DMA) (Brandl, Sommer, & Goepferich, 2007).

Para pruebas de tracción uniaxial, las muestras se colocan entre dos abrazaderas y se extienden a tasas de extensión constantes. A partir de estos experimentos, se puede determinar el módulo de Young del material (Brandl et al., 2007).

De forma similar, la prueba de compresión se realiza mediante compresión uniaxial de muestras cilíndricas entre dos placas lisas impermeables (pruebas de compresión no confinadas). En contraste con esto, la prueba de compresión confinada se lleva a cabo en una cámara de confinamiento donde la muestra es cargada por un pistón permeable. Estos experimentos revelan el módulo agregado del material (Brandl et al., 2007).

Tanto el módulo de Young como el módulo de compresión son una medida de la rigidez de un material dado, que refleja la resistencia de un cuerpo elástico contra la deflexión de una fuerza aplicada (Gil & Planell, 1993).

En una investigación donde se caracterizó geles de alginato usados en aplicaciones de encapsulación celular en forma de perlas fabricados por goteo de solución de alginato con contenido de ácido gulurónico en un baño de CaCO_3 , se determinó que el módulo de compresión y la resistencia aumentó con el contenido total de calcio, presumiblemente debido al aumento de la densidad de reticulación (Kuo, Ma, Kuo, & Ma, 2001).

El análisis mecánico dinámico (DMA) se realiza típicamente para medir el comportamiento viscoelástico de materiales como los hidrogeles para ser utilizados como dispositivos de implante. Para un material dado, la proporción de propiedades viscosas a elásticas dependerá de las condiciones experimentales (por ejemplo, escala de tiempo y temperatura). Las evaluaciones de DMA requieren la aplicación de una carga de corte sinusoidal sobre la muestra. Un transductor de tensión mide el esfuerzo cortante aplicado (Brandl et al., 2007).

Otra prueba realizada es el análisis térmico que se realiza mediante calorimetría diferencial de barrido (DSC), es una técnica experimental dinámica que nos permite determinar la cantidad de calor que absorbe o libera una sustancia, cuando es mantenida a temperatura constante, durante un tiempo determinado, o cuando es calentada o enfriada a velocidad constante, en un determinado intervalo de temperaturas (Suriñach, Baro, Bordas, & Clavaguera, 1992). La técnica consiste de dos cápsulas, una de ellas contiene la muestra a analizar y la otra está generalmente vacía y es la llamada cápsula de referencia. Se usan calefactores individuales para cada cápsula y un sistema de control comprueba si se producen diferencias de temperatura entre la muestra y la referencia. Si se detecta cualquier diferencia, los calefactores individuales se corregirán de tal manera que la temperatura se mantendrá igual en ambas cápsulas (Suriñach et al., 1992). El objetivo planteado es estudiar la influencia del tratamiento térmico sobre la microestructura y, en consecuencia, las propiedades de un material para determinar de esta forma el tratamiento más adecuado. (Suriñach et al., 1992), en una investigación donde se utilizó el alginato de sodio como material encapsulante, se realizó el estudio de las propiedades

térmicas del encapsulado mostrando un pico exotérmico de descomposición a los 225 °C representativo del alginato de sodio (López Córdoba, 2012).

1.13. Técnicas propuestas para caracterizar el material cerámico poroso

En este contexto, se propone caracterizar el material cerámico poroso obtenido en el presente trabajo usando diferentes técnicas de caracterización, es fundamental caracterizar microestructuralmente el material obtenido ya que esto nos permite ver la distribución de las fases en el proceso misma (Galeano Camacho, 2016). La caracterización microestructural llevada a cabo en este trabajo de investigación se realizó por medio de la técnica de Microscopía Electrónica de Barrido - SEM y por Difracción de Rayos X – XRD. Además el propósito de realizar la caracterización mecánica del material compuesto es observar las propiedades que posee, por esta razón se realiza un ensayo de microdureza en escala Vickers.

1.13.1. Microindentación

El ensayo de indentación, consiste en presionar un indentador sobre la superficie dejando una impresión sobre el material. Dependiendo de la carga máxima aplicada y de la geometría de la huella dejada se puede obtener el valor de la dureza que no es más que la presión de contacto media durante la carga máxima, esto equivale a definirla como la resistencia de un material a ser deformado permanentemente (Meza, Chaves, & Vélez, 2005). Típicamente, para cargas de entre 15 gr y 2 Kg el ensayo es conocido como ensayo de microindentación en el cual el área de contacto proyectada se mide después de retirado el indentador (Meza et al., 2005).

Se utiliza un indentador Vickers para calcular la dureza Vickers (HV), el valor obtenido de dureza es el promedio de varias mediciones hechas en una de las caras de la muestra, pulida a brillo espejo (Ares, Gueijman, & Schvezov, 2007).

La microdureza Vickers (HV) es determinada utilizando la siguiente relación (Ares et al., 2007):

$$HV = \frac{1.854,4Q}{a^2} = Kg/mm^2 \quad \text{Ec. 1}$$

Donde, Q es la carga en gramos y a es la longitud de la diagonal en μm .

En un estudio de una aleación de magnesio recubierto de hidroxiapatita e hidroxiapatita / TiO_2 para ser utilizada como aleación biomédica, la prueba de microdureza de Vickers mostró una mejora en la resistencia mecánica de la aleación revestida de material compuesto en comparación con la aleación recubierta de HA, el valor de dureza del sustrato revestido con HA era de 212 HV mientras que para la aleación revestida de HA / TiO_2 el valor de dureza era 446 HV. El sustrato revestido compuesto tenía el valor de dureza casi más del doble que el del sustrato revestido con HA. Por lo tanto, el sustrato revestido compuesto exhibió mayor resistencia mecánica en comparación con el sustrato recubierto con HA y fue debido a una estructura densa y una reducción en la porosidad en el revestimiento (Amaravathy, Sathyanarayanan, Sowndarya, & Rajendran, 2014)

1.13.2. La difracción de rayos X (DRX)

La difracción de rayos X (DRX) es una técnica no destructiva de análisis estructural, que permite identificar las muestras por su estructura cristalina, (Melgarejo, Proenza, Galí, & Llovet, 2010), consiste en la dispersión de las ondas cuando éstas interactúan con un material. El objetivo principal de la difracción de rayos X es la identificación de fases cristalinas en una muestra para desarrollar un análisis cualitativo de la misma (Galeano Camacho, 2016).

Cada elemento conformado por una fase cristalina tiene un diagrama de difracción, lo cual permite identificar qué materiales están presentes en la muestra. El fenómeno de la difracción se produce cuando un haz de luz, de determinada longitud de onda y a una distancia específica de la muestra, interacciona con una muestra de estructura cristalina (Galeano Camacho, 2016). La Ley de Bragg es la que describe este fenómeno por medio de la siguiente ecuación:

$$n\lambda = 2d\sin\theta \quad \text{Ec. 2}$$

Dónde: n = número entero, λ = Longitud de onda, d = distancia entre los planos de la red cristalina y θ = el ángulo entre los rayos incidentes y los planos de dispersión

En un estudio donde se describe un método para la preparación de nanorods de titanato de sodio a partir de materia prima suministrada por Precheza Prerov Ltd., los patrones DRX obtenidos muestran que la materia prima proporcionada fue una mezcla de $(\text{Na}_{0.98}\text{H}_{1.02}\text{Ti}_4\text{O}_9 \cdot 3\text{H}_2\text{O})$ y $(\text{Na}_2\text{O}_3\text{TiO}_2)$. Después de calentar la muestra de materia prima a la temperatura de 550°C durante 2 h la muestra era una mezcla de $\text{Na}_2\text{Ti}_2\text{Ti}_6\text{O}_{16}$, $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ y $\text{Na}_{0.5}\text{Ti}_2\text{O}_4$, cuando esta muestra se calentó a la temperatura de 900°C durante 2 h, se obtiene una mezcla de $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_1$ y $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$. (Štengl et al., 2006)

Para el procesamiento de difractogramas de rayos X (DRX) en diversas muestras como cerámicas, polímeros, aleaciones, metales y demás compuestos se utiliza el software Xpert Highscore, es la herramienta ideal para la identificación de fase DRX, análisis semicuantitativo, análisis de conglomerados, tratamiento de patrones y gráficos, permite diferenciar las reflexiones, los espaciamentos d y demás parámetros contenidos en un difractograma. (Maurya, Murayama, & Priya, 2011)

1.13.3. La microscopía electrónica de barrido (SEM)

La microscopía electrónica de barrido (SEM) busca obtener información acerca de la morfología de la superficie externa de las partículas de un determinado material (Melgarejo et al., 2010), se basa en la obtención de una imagen de la muestra a partir del barrido de la misma con un haz de electrones de alta energía, que al tener contacto con los electrones de los átomos de la pieza, permite que la muestra emita electrones secundarios los cuales son captados por el detector (Galeano Camacho, 2016). Es posible obtener fotografías tridimensionales debido a que tiene una gran profundidad de campo, la cual permite que se enfoque a la vez una gran parte de la muestra (Pinto Guerra, 2015). El microscopio genera imágenes de la superficie con una alta resolución, que significa que estructuras cercanas en la muestra puedan ser examinadas a una alta magnificación, pudiéndose apreciar detalles morfológicos y topográficos a gran aumento (Pinto Guerra, 2015).

En un estudio de la síntesis y propiedades de hidroxiapatito y β -fosfato tricálcico se obtuvo una fotografía SEM donde se presenta la microestructura típica de una pieza de hidroxiapatito HAP para implante, concluyendo que la distribución de tamaños de poros 10-100 μm para una pieza de implante es la adecuada para permitir la invasión de osteocitos y hueso neoformado (Rivera, Expósito, & Vazquez, 1990).

Varios programas informáticos como ImageJ se pueden utilizar para analizar imágenes SEM, ImageJ es un programa de procesamiento de imágenes que puede usarse para diversos fines como medir tamaños de poros y porosidad, también se puede obtener una estimación del área de la sección transversal, la interconectividad y el grosor de la pared. (Li Loh & Choong, 2012)

2. OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GENERAL

- ✓ Determinar las propiedades físicoquímicas de un compuesto nanoestructurado poroso de rutilo-titanato de sodio.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICO

- ✓ Determinar las propiedades de dureza, tamaño de poro máximo y mínimo y porosidad en el compuesto nanoestructurado poroso de rutilo-titanato de sodio sinterizado.
- ✓ Definir la estructura cristalina y las fases presentes en el compuesto nanoestructurado poroso de rutilo-titanato de sodio sinterizado mediante DRX.
- ✓ Evaluar el efecto de la variación de la temperatura, porcentaje de porogénico y tiempo de sinterización en las propiedades físicoquímicas de un compuesto nanoestructurado poroso de rutilo-titanato de sodio.

3. MARCO TEÓRICO

3.1 Marco conceptual

La encapsulación como tratamiento se basa en proteger con una membrana semipermeable las células de islote pancreático del sistema inmune del huésped, la encapsulación de las células de los islotes elimina la necesidad de fármacos inmunosupresores (Kizilel, Garfinkel, & Opara, 2005), además esta estrategia puede permitir el uso de tejido xenogénico, ya que acepta el uso de islotes animales o células productoras de insulina manipuladas a partir de células madre para superar el problema de la insuficiencia de islotes humanos disponibles por la escasez de donantes. (Tatarkiewicz et al., 1999)

Numerosos estudios han intentado identificar el sitio más adecuado de implante para injertos de islotes y el trasplante de islotes clínicos, actualmente se realiza por embolización intrahepática, los riesgos inherentes al procedimiento son sangrado, trombosis y elevación de la presión portal (Pileggi et al., 2006). El desarrollo de sitios de implantación alternativos para los islotes pancreáticos puede ser de ayuda para reducir los riesgos y mejorar la tasa de éxito del trasplante de islotes (Pileggi et al., 2006). Los enfoques de ingeniería de tejidos para el desarrollo de órganos bioartificiales, incluido el páncreas, han incluido procedimientos quirúrgicos invasivos que son difíciles de implementar en el contexto clínico, como el espacio renal subcapsular, el bazo, los dispositivos biohíbridos vascularizados intra abdominal, bolsa omental, excluidos los segmentos intestinales e intramusculares, entre otros. (Pileggi et al., 2006)

El espacio subcutáneo es un sitio atractivo para este trasplante, debido al procedimiento potencialmente menos invasivo que podría realizarse bajo anestesia local y ser fácilmente removidos o recargados con islotes frescos (Tatarkiewicz et al., 1999). Estos dispositivos tienen una membrana externa que promueve la formación de microvasculatura en la interfase huésped-membrana, lo que debería mejorar el transporte de oxígeno a islotes encapsulados y permitir una mayor densidad de empaque dentro de los dispositivos (Tatarkiewicz et al., 1999).

Sin embargo, la implantación de los islotes subcutáneos se ha visto obstaculizada hasta el momento por las limitaciones inherentes a este sitio (falta de vascularización temprana, inducción de inflamación local y estrés mecánico en el injerto) resultando en falta de función primaria (Pileggi et al., 2006). Se han llevado a cabo implantaciones subcutáneas de materiales biocompatibles (por ejemplo, cámaras de difusión, fibras huecas) para el trasplante de tejidos y células, pero las desventajas incluyen degradación de biomateriales y generación de reacciones fibrosas avasculares intensas que limitan la disponibilidad de oxígeno al tejido injertado y reducen la difusión de sustancias del dispositivo (19-24 (Pileggi et al., 2006)

Numerosos esfuerzos para implantar tejidos como los islotes pancreáticos dentro de las membranas para protegerlos del rechazo inmune (inmunoaislamiento) han fracasado debido a que células de cuerpo extraño reacciona con las paredes fuera de la membrana, inhibiendo el transporte de oxígeno y nutrientes a las células (Brauker, Carr-Brendel, Martinson, Crudele, & Johnson, 1995).

Las redes porosas e interconectadas abiertas son esenciales para la nutrición celular, proliferación y migración para la vascularización tisular, así como la formación de nuevos tejidos (Causa, Netti, & Ambrosio, 2007). Una superficie porosa también sirve para facilitar el enclavamiento mecánico entre los andamios y el tejido circundante, para mejorar la estabilidad mecánica del implante, además, la estructura de red de los poros ayuda a guiar y promover la formación de nuevos tejidos (Chevalier, Chulia, Pouget, & Viana, 2008). Los materiales con alta porosidad permiten la liberación efectiva de biofactores tales como proteínas, genes o células y proporcionan buenos sustratos para el intercambio de nutrientes. Sin embargo, la propiedad mecánica que es importante para mantener la estabilidad estructural del biomaterial está a menudo comprometida como resultado de una mayor porosidad (Li Loh & Choong, 2012). Por lo tanto, debería existir un equilibrio entre la función de transporte mecánico y de masa de los andamios para un sistema de andamio óptimo. Como resultado, la porosidad final y los tamaños de poro del andamio deben tenerse en cuenta de acuerdo con la eventual aplicación prevista durante las fases de diseño y fabricación del andamio (Li Loh & Choong, 2012).

Las cerámicas bioinertes muestran muy pocos cambios químicos cuando se exponen a disoluciones fisiológicas, la respuesta del tejido a estas biocerámicas es la formación de una membrana fibrosa muy fina, del orden de micras, que rodea el implante (Téllez Jurado, 2008). La fijación del implante en el cuerpo se realiza a través de una fuerte unión física, cuando no se requieren resistencias tan elevadas se puede utilizar biocerámicas inertes porosas, con tamaños de poro entre 100 y 150 μm , lo que garantiza el crecimiento de los tejidos hacia dentro del implante asegurando su fijación (Téllez Jurado, 2008). Estos materiales de superficie microporosa tienen su origen en investigaciones dirigidas a la mejora de la estabilidad interfacial de los implantes, se basan en hipótesis de que una red controlada de poros permitirá el intercambio de los tejidos, una interface porosa reproduce la interdigitación de los componentes acelulares del tejido natural en las uniones del cuerpo (Téllez Jurado, 2008).

Los andamios ideales para ingeniería de tejidos deben proporcionar un soporte mecánico biocompatible, que no induzca a una respuesta tisular adversa y que pueda sostener temporalmente la carga mecánica sobre el tejido a añadir (Rivera Pérez, 2013). También debe tener una tasa de degradación apropiada, equivalente a la del proceso de regeneración del tejido, y una porosidad interconectada con una distribución de tamaño de poro adecuada que promuevan la invasión celular y del tejido, el tráfico de metabolitos y con una elevada área superficial para el anclaje celular (Rivera Pérez, 2013). Por supuesto, debe propiciar el reconocimiento biológico, de tal forma que dé soporte y promueva adhesión, migración, proliferación y diferenciación celular, además debe constituir un nicho adecuado para el desarrollo de tejido vivo, que permita secuestrar y liberar factores morfogénicos (Rivera Pérez, 2013)

La resistencia al desgaste es diferente para diferentes materiales y depende de la dureza mecánica y de las propiedades superficiales, para los materiales de TiO_2 la teoría como los experimentos muestran que la resistencia al desgaste aumenta con la dureza (Kaushik et al., 2014)

3.2 Antecedentes

En las últimas dos décadas, se han propuesto diferentes tipos de polímeros para producir cápsulas inmunoprotectoras. Los ejemplos incluyen los polímeros naturales: alginato, agarosa, quitosano, celulosa, colágeno y xantano (Paul De Vos, Lazarjani, Poncelet, & Faas, 2014) y polímeros sintético: polímeros de poli (etilenglicol), alcohol polivinílico, poliuretano, poli (éter-sulfona), polipropileno, sodio Sulfato de poliestireno y poliacrilato de poli (acrilonitrilo-metilsulfonato sódico) (Paul De Vos et al., 2014).

Los polisacáridos son los polímeros naturales más comúnmente utilizados en la encapsulación de células, esto tal vez a que conceden la encapsulación en condiciones relativamente suaves y normalmente no obstaculiza la vida funcional de células. Otra razón pertinente es que la mayoría de los polisacáridos forman hidrogeles. Los hidrogeles tienen muchas propiedades beneficiosas para la encapsulación celular. Son flexibles, blandos, mecánicamente estables, y supuestamente asociados con las respuestas de acogida menor (Paul De Vos et al., 2014).

Otro de los materiales empleados es el quitosano, el cual posee un número variado de aplicaciones en diversas áreas, especialmente en el área biomédica, dada su alta biocompatibilidad y baja toxicidad (Neira et al., 2013), aunque es inestable mecánicamente.

Los alginatos son uno de los polímeros más utilizados en la microencapsulación gracias a sus propiedades como permitir que la encapsulación se lleve a cabo a temperatura ambiente, no requerir solventes orgánicos tóxicos, elevado grado de porosidad, permitir una alta velocidad de difusión para macromoléculas, y la posibilidad de controlar dicha difusión, disolverse y degradarse bajo condiciones fisiológicas normales (Martín Villena, Morales Hernández, Gallardo Lara, & Ruiz Martínez, 2009). Como los geles de alginato son demasiado porosos para proporcionar inmunoprotección, para disminuir el tamaño de poro se están aplicando otros tipos de recubrimientos poliméricos como el polietilenglicol para disminuir la permeabilidad y simultáneamente aumentar la estabilidad mecánica y la durabilidad de las cápsulas (Paul De Vos et al., 2014).

El revestimiento de poli-L-lisina de alginato ha demostrado influir directamente en la capacidad de los islotes pancreáticos para responder a una carga de glucosa (Paul De Vos et al., 2014). Se ha informado que el tamaño de poro de los geles de alario-bario proporciona protección para el tejido alogénico pero no para el tejido xenogénico.

Los materiales metálicos de implante más utilizados son el acero inoxidable, las aleaciones de Co-Cr y la aleación Ti_6Al_4V (Cohen, 2012). Se han estudiado trasplantes metálicos de cadera hechos de la aleación cobalto-cromo, se sabe que liberan iones metálicos y estos iones pueden filtrarse en el tejido local causando reacciones que destruyen el músculo y el hueso y dejando a algunos pacientes con incapacidad a largo plazo (Cohen, 2012), los iones pueden también infiltrarse en el torrente sanguíneo que se propaga a los ganglios linfáticos, el bazo, el hígado y los riñones antes de ser excretado en la orina.(Cohen, 2012)

En algunas investigaciones utilizan el elemento metálico tántalo para diseñar implantes de ortopedia, debido a que tiene excelentes posibilidades de osteointegración debidas a su porosidad; un volumen con un 80% de poros interconectados de 550 micras (Rivera Pérez, 2013).

La aplicación a largo plazo de los implantes metálicos se puede conectar con varios problemas médicos que incluyen aflojamiento del implante, dolor y reacciones inflamatorias locales conocidas como metástasis (Sundgren, Bodo, & I., 1986). Los implantes de acero inoxidable, se corroen frecuentemente en el cuerpo. Entre los mecanismos de corrosión más importantes para los implantes de acero inoxidable se encuentran la corrosión por picado, corrosión por fricción, corrosión por grietas y corrosión por tensión (Sundgren et al., 1986) Tanto experimentos con animales in vivo como experimentos con modelos in vitro han demostrado que Fe y Ni se disuelven selectivamente del implante dando como resultado una alta concentración de estos elementos en el tejido circundante (Sundgren et al., 1986)

El interés en los materiales cerámicos ha aumentado gradualmente debido a la combinación única de propiedades requeridas para uso en medicina: inercia química, biocompatibilidad, alta

resistencia a la corrosión y abrasión, resistencia a la compresión, dureza y baja fluencia (Vlasov & Karabanova, 1993).

Se demostró la idoneidad del TiO_2 -x como sustrato para el crecimiento de células hepáticas, endoteliales vasculares o neuronales. La respuesta célula-material del titanio metálico es formar espontáneamente una delgada capa de óxido en su superficie (3-6 nm). Hoy en día se sabe que esta capa nanométrica de TiO_2 es la responsable de la elevada biocompatibilidad de los implantes de Ti. (Moreno, Carballo, Jurado, & Chinarro, 2009). La cerámica densa de rutilo con alta cristalinidad es un buen sustrato para células como los hepatocitos (Zhao, Chang, & Zhai, 2005).

Algunas investigaciones utilizan un mecanismo de trasplante de islotes que consiste en un dispositivo con porosidad que permite el desarrollo de tejido fibroso rico en vasos en su interior, para así lograr un entorno altamente vascularizado, además el dispositivo contiene un tapón en forma de varilla durante su implantación para obviar el crecimiento de microvasos y tejido conectivo y así crear un hueco interno para el futuro trasplante de islotes. Una vez que el lumen de la cavidad se revela mediante la retirada del tapón en forma de varilla, los islotes son trasplantados (Pileggi et al., 2006). Utilizando este mecanismo en un estudio se evaluó un dispositivo hecho de una malla de polímero no biodegradable con grandes poros, que se implanto subcutáneamente en el omento mayor o epiplón en ratas con diabetes, 4 semanas después del implante se agregaron 1.600-1.800 isoinjertos de islotes y se evaluó el control de la glucosa a largo plazo, se obtuvo como resultado que 7 de 10 receptores de rata diabéticos mostraron niveles normales de glucosa en sangre (14 mmol / l), los implantes fueron retirados después de 10 días a las 3 primeras ratas que alcanzaron la normoglucemia (1-4 días) y 160 días después a las 4 restantes (6-13 días). Aunque, no tiene capacidad para extraer y recargar los islotes al término de su función. Hasta la fecha, nadie ha desarrollado un dispositivo exitoso que permita el recambio de islotes encapsulados. (Kriz et al., 2012). En otra investigación donde se utilizó el mismo mecanismo pero con un dispositivo biocompatible consistente en una malla cilíndrica de acero inoxidable de 2 cm de longitud (450 μm tamaño de poro) con diámetro de 0,6 cm y dos tapones en politetrafluoroetileno (PTFE) en las extremidades, se implanto a ratas químicamente diabéticas que recibieron 3000 islotes singénicos subcutáneamente en la región

dorsal, el dispositivo se implantó 40 días antes del trasplante de islotes para permitir la inserción por tejido conectivo y neovascularización. Se controló la reversión de la diabetes y el control glucémico después del trasplante de islotes, obteniéndose como resultado la restauración los niveles normales de glucosa en la sangre (euglucemia) y que esta función fue sostenida a largo plazo, después de 100 días al retirar los dispositivos portadores de injerto resultó la hiperglucemia. Los injertos explantados mostraron islotes conservados e intensas redes vasculares, Sin embargo no se explica cómo los islotes toman residencia en el dispositivo (Pileggi et al., 2006).

En un estudio donde se evaluaron membranas para elaborar dispositivos diseñados para proteger las células del rechazo inmune (inmunoisolación) para el trasplante de tejidos, se fabricaron membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) de 1 cm de diámetro, con tamaños de poro de 0,02 μm , 1,00 μm , 3,0 μm , 5,0 μm y 10,0-15,0 μm que se implantaron subcutáneamente en ratas y después de 3 semanas se evaluaron mediante microscopía óptica, encontrando que la neovascularización en la interfase del tejido de membrana se produjo en varias membranas que tenían tamaños de poro lo suficientemente grandes para permitir la penetración completa por las células huésped (0,8-8 μm de tamaño de poro). Cuando se comparó la vascularización de la interfase membrana-tejido de membranas de politetrafluoroetileno (PTFE) de tamaño de poro de 5 μm con membranas de PTFE de tamaño de poro de 0,02 μm , se encontró que las membranas de poro más grandes tenían 80-100 veces más estructuras vasculares. (Brauker et al., 1995)

En una investigación seis islotes pancreáticos porcinos se microencapsularon en una biomembrana de alginato-polilisina, cada microcápsula tenía 700 micras de diámetro y se pusieron en una cámara del dispositivo vascular que consistía en una prótesis de doble pared de dos tubos: una tubería interior hecha de malla de dacrón tejida (soportada externamente con alambre de polipropileno) y una tubería externa de material de politetrafluoroetileno expandido (PTFE) (Petruzzo et al., 1991). La malla de dacrón era de estructura abierta, de 6 mm de diámetro y 30 cm de longitud, con una porosidad entre 20 y 100 micras. El material de PTFE tenía 10 mm de diámetro y 30 cm de longitud y sus extremidades estaban unidas a la superficie exterior de la malla de dacrón. Se utilizaron 7 perros diabéticos de raza mixta de ambos sexos sin recibir ningún tratamiento inmunosupresor. Ocho semanas después del trasplante, el examen

histológico mostró islotes bien conservados y funcionales, la fibrina y las células inflamatorias no se observaron en la cámara, se observó una mejora considerable en la hiperglicemia pre-trasplante, la insulina inyectada se redujo considerablemente en todos los animales. Cuando se retiraron las prótesis vasculares en los perros la hiperglicemia y los requerimientos de insulina fueron evidentes. Desafortunadamente, aunque los islotes eran vitales y funcionales, la homeostasis completa de la glucosa no se logró debido a que la masa de tejido no era suficiente para asegurar una reversión completa y prolongada de la diabetes en los perros injertados, será necesario un mayor número de islotes y un desarrollo adicional de este dispositivo vascular para obtener una homeostasis de glucosa más estable y una duración a largo plazo de la función de los islotes.(Petruzzo et al., 1991)

En otra investigación para la macroencapsulación de los islotes se utilizaron dispositivos porosos compuestos de tres capas: una membrana retenedora de células con un diámetro nominal de poro de 0,45 μm laminado a una membrana externa de vascularización de politetrafluoroetileno de 5 μm de diámetro de poro, con una malla de poliéster exterior que proporciona soporte, los cuales fueron trasplantados en ratones diabéticos y después de dos semanas de inducir la vascularización se cargaron alícuotas de 1200 islotes(Tatarkiewicz et al., 1999). En aproximadamente la mitad de los animales experimentales, los injertos fallaron debido a la infección y estos animales fueron excluidos del estudio. Los ratones regresaron a la normoglucemia (200 mg / dl) dentro de las 3 semanas después del trasplante. Después de la normalización, los niveles de glucosa en la sangre de todos los animales de experimentación fueron estables para el resto del estudio. El comportamiento de los ratones era normal, y no había evidencia de incomodidad de los dispositivos. A todos los ratones receptores siete semanas después del trasplante se les realizó la extracción del implante, regresando a la hiperglucemia. La evaluación histológica reveló células de islotes viables y una red de estructuras vasculares fuera de los dispositivos. Los islotes macroencapsulados trasplantados fueron capaces de sobrevivir y regular los niveles de glucosa en sangre en ratones. (Tatarkiewicz et al., 1999)

En un estudio de la microdureza de la estructura porosa Ti-35Nb-7Zr-5Ta para uso en implantes ortopédicos, las muestras se fabricaron mediante metalurgia de polvos por el método elemental

mezclado a partir de una secuencia de prensado isostático uniaxial y frío con posterior densificación por sinterización entre 900 a 1700°C a vacío, se obtuvo que los valores de dureza variaron en función de la temperatura de sinterización, que oscilaba entre 70 y 350 HV, Los valores de dureza observados en las muestras están dentro del rango para las aleaciones forjadas en caliente de aproximadamente 350 HV (Taddei, Henriques, Silva, & Cairo, 2004).

En un trabajo de películas de vidrio metálico ($\text{Ti}_{50}\text{Cu}_{42}\text{Ni}_8$) como materiales biocompatibles para aplicaciones biomédicas, se depositaron películas delgadas de vidrio metálico (50 mm de diámetro y 3 mm de espesor usando una técnica de fusión por arco) sobre el sustrato de Si y se investigaron sus propiedades estructurales, superficiales y mecánicas. Las películas presentaron una dureza 6,9 GPa, el análisis de biocompatibilidad in vitro confirmó que no hubo efecto citotóxico de las películas de vidrio metálicas sobre los mioblastos C2C12 (células musculares) y son adecuado para el crecimiento celular y la formación de tejidos. (Kaushik et al., 2014)

En una investigación se obtuvo una dureza Vicker de 247,0 HV para un material con uso en aplicaciones biomédicas, consistía en la aleación de titanio-zirconio (Ti-50%Zr), recubierto de hidroxiapatita / titania (HA/TiO_2), al cual se le realizó un tratamiento térmico a 600°C durante 20 min en una atmósfera de argón. La capa de 25 μm de espesor de TiO_2 exhibió una superficie agrietada y una estructura de anatasa y la capa de 25 μm de espesor de HA mostró una estructura densa uniforme. La aleación de TiZr después de los recubrimientos de HA / TiO_2 anteriores mostró una excelente capacidad de formación de apatito (bioactividad) en forma de hueso cuando se empapó en SBF. Deduciendo así que la aleación posee una buena resistencia a la flexión y, por lo tanto, tiene un alto potencial para fabricar materiales de implantes de soporte de carga excelentes desde el punto de vista de la resistencia mecánica. (Wen, Xu, Hu, & Hodgson, 2007)

En un estudio de un biomaterial candidato para uso en aplicaciones de prótesis, se prepararon dos series de composites de zirconia-hidroxiapatita, Z4H6 y Z6H4 con 40 y 60% en volumen de contenido de zirconia respectivamente, mediante prensado uniaxial en polvo a 700 MPa y sinterización en aire entre 1200 - 1500 ° C durante 3 h. Para casi todas las muestras investigadas se encontraron valores de dureza de micro-Vickers (para el composite Z6H4 entre 800-600 HV

dependiendo de la temperatura de sinterización y para el composite Z4H6 una dureza entre 450-550 HV) cercanos a los de dientes humanos (dentina y esmalte 340 HV), lo que sugiere que estos materiales presentan aplicaciones potenciales como implantes estructurales (Silva, Lameiras, & Domingues, 2001)

No obstante en muchas investigaciones no se reportan niveles de dureza, porosidad y tamaños de poro para materiales cerámicos de $\text{TiO}_2\text{-Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}\text{-Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ usados en aplicaciones biomédicas como material para alojar células para el tratamiento de enfermedades de inmunodeficiencia celular como la diabetes tipo I.

4. METODOLOGÍA

4.1 Síntesis del TiO₂ por el método sol-gel

Se realizó la síntesis del TiO₂ por el método de sol gel, utilizando como precursor el tetrabutoóxido de titanio (TBT), etanol al 99% y agua destilada.

El proceso inicia agregando 11 mL de tetrabutoóxido de titanio (TBT) a 38 mL del alcohol anhídrido en ultrasonido, luego de 3 minutos se procede a agregar muy lentamente 0.85 mL de agua destilada dejando el ultrasonido por 10 minutos más, posteriormente la muestra se agita durante 20 minutos a 380 rpm para luego dejar en reposo durante 3 días en recipientes sellados y con orificios, finalmente las muestras se colocan a secar en planchas a 120°C durante varios días hasta que estén totalmente secas, obteniéndose 3,7 gramos en base seca de TiO₂ nanoestructurado.

Las muestras obtenidas se agregaron a unas capsulas de porcelana para realizar el tratamiento térmico en mufla a una rampa de temperatura de 200 °C durante 2 horas, 600 °C durante 2 horas y por último 800 °C por 4 horas con una velocidad de 3.5 °C/min, para así garantizar una fase homogénea (rutilo).

4.2 Preparación de la mezcla de TiO₂ con NaHCO₃ (15% y 30% wt)

Se realizaron mezclas con un peso total de 0,9 g, utilizando el TiO₂ obtenido por el método sol-gel y bicarbonato de sodio como material porogénico (NaHCO₃) en una relación de 15 y 30 %wt, se almacenaron en frascos de vidrio respectivamente rotulados (ver Tabla 1) para finalmente ser prensados.

4.3 Rotulación para cada muestra

Para evitar posibles confusiones, se rotuló cada tratamiento de las pastillas y sus respectivas replicas como se muestra en la Tabla 1.

Tabla 1. Nomenclatura y rotulación de las pastillas

Tratamiento	Original	Replica
1100 °C 4h 30%	A1	A2
1100 °C 4h 15%	B1	B2
1100 °C 8h 30%	A4	A5
1100 °C 8h 15%	B4	B5
1200 °C 4h 30%	A7	A8
1200 °C 4h 15%	B7	B8
1200 °C 8h 30%	A10	A11
1200 °C 8h 15%	B10	B11

4.4 Prensado de las mezclas de TiO₂ con NaHCO₃ (15% y 30% wt)

Se procedió a realizar el prensado de las pastillas a 500 psi en una prensa hidráulica durante 5 minutos por cada compactación, se utilizó un molde de acero inoxidable para finalmente obtener una pastilla con diámetro de 13 mm y con un espesor de 3 mm. Se elaboraron un total de 16 pastillas con el objetivo de tener dos replicas por composición. El diseño factorial definido es de tipo 2³ (dos niveles, tres factores).

Los niveles y factores definidos para el tratamiento de las muestras fueron:

- i) Temperatura (1100 °C y 1200 °C)
- ii) Tiempo (4 y 8 horas)
- iii) Porcentaje NaHCO₃ (15% y 30% wt)

4.5 Sinterización de las muestras

El tratamiento térmico de sinterización consistió en utilizar dos niveles de temperatura (1100°C y 1200°C) durante 4h y 8h en atmosfera inerte (argón industrial). La velocidad de calentamiento y enfriamiento fue de 3.8 °C/min y 5 °C/min respectivamente en mufla, el caudal de entrada del gas inerte fue aproximadamente de 1.5 L/min.

4.6 Identificación estructural por Difracción de Rayos X (DRX)

Se empleó la técnica de difracción de rayos X (DRX), empleando un equipo Rigaku con radiación $\text{CuK}\alpha$ ($\lambda=1.54056 \text{ \AA}$) como fuente de rayos X. La región patrón de difracción de $20\text{--}80^\circ$ a un tamaño de paso de 0.02° . Las fases cristalinas fueron refinadas utilizando software de refinamiento X'Pert HighScore Plus.

4.7 Análisis morfológico por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

Se utilizó la técnica SEM a $500 \mu\text{m}$ para producir imágenes de alta resolución de las superficies de la muestras, con el fin de evaluar mediante el programa ImageJ el tamaño de poro máximo y mínimo (μm) y porosidad (%) superficial de cada muestra.

4.8 Determinación de la dureza Vickers del material por microindentación

Para medir la dureza de las muestras en una escala microscópica se utilizó el microdurómetro Vickers $\text{HV}_{0.2}$. Las indentaciones se realizaron en las caras pulidas de las muestras utilizando una pirámide de diamante Vickers con una carga de contacto de pico. Para las pruebas de microdureza en las pastillas se programó el equipo para que el indentador aplicara una carga de 1.961 N (200 g) durante 10 s , se realizaron 10 indentaciones por cada muestra original y por cada replica y se promediaron los resultados.

5. RESULTADOS Y ANÁLISIS

5.1 Pruebas DRX

Se realizaron 8 análisis de difracción de rayos X (DRX) para identificar las diferentes fases cristalinas presentes en las muestras y para cuantificar los porcentajes de las fases. Para identificar cualitativamente las fases cristalinas presentes se empleó el programa X'Pert HighScore Plus, así mismo se realizó un prerenfinamiento para identificar el porcentaje en peso aproximado de las tres fases cristalinas identificadas previamente en cada tratamiento experimental (rutilo, titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$)), como se observa en las Figuras 3 y Figuras 5.

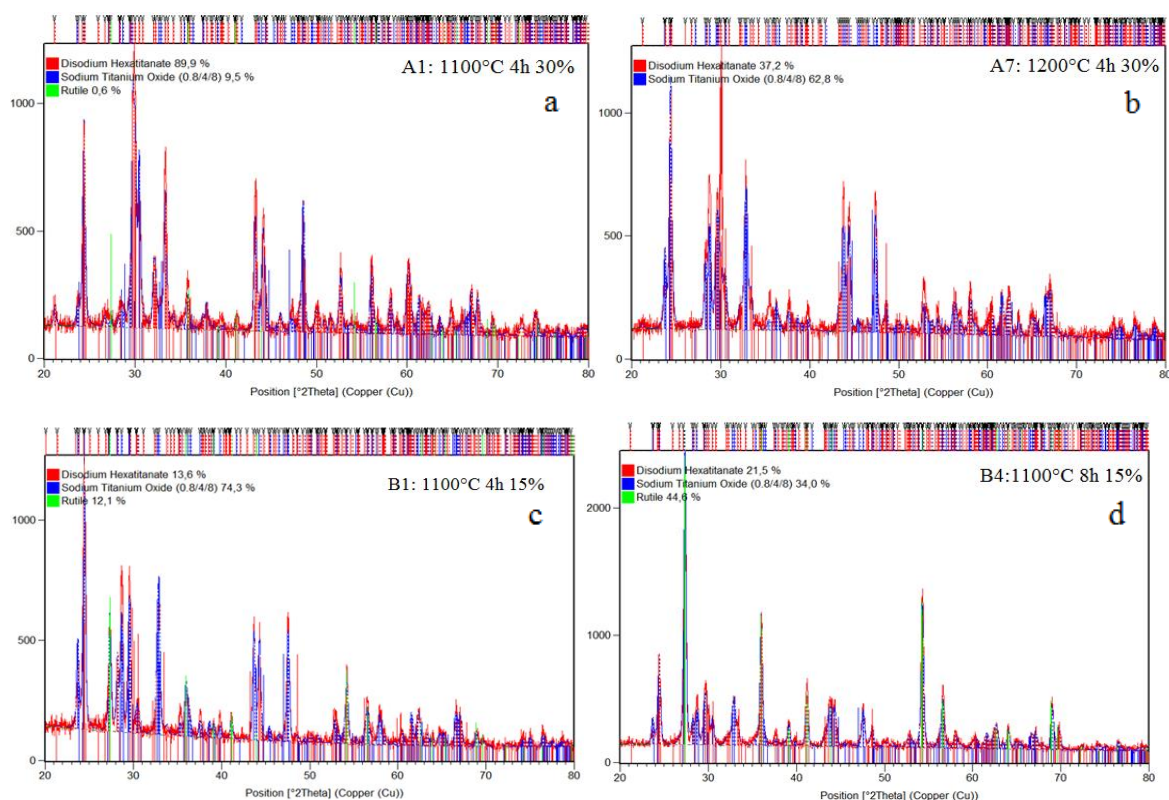
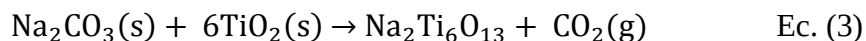
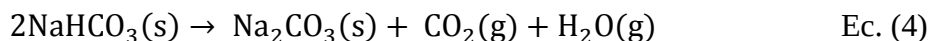


Figura 3. (a) Refinamiento por el método Rietveld de A1: 1100°C 4h 30% (b) Refinamiento por el método Rietveld de A7: 1200°C 4h 30% (c) Refinamiento por el método Rietveld de B1: 1100°C 4h 15% (d) Refinamiento por el método Rietveld de B4: 1100°C 8h 15%

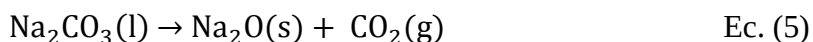
Observando los resultados obtenidos en la Figura 3 evidenciamos como difieren los tratamientos en las composiciones (wt%) de las diferentes fases presentes, esto debido a que el tratamiento térmico en atmosfera inerte y el porcentaje de reactivos promueven la conversión de las fases (Chimupala et al., 2016). Como se observa en el tratamiento 1100°C-4h-15%, que obtiene una proporción de fases de TiO₂ (rutilo) wt% / Na_{0.8}Ti₄O₈ wt% / Na₂Ti₆O₁₃ wt% de 12,1 / 74,3 / 13,6 respectivamente. El origen de estas fases según trabajos previos puede iniciar con la reacción generalmente en estado sólido entre el Na₂CO₃ y el TiO₂ en fase rutilo a temperaturas de 1100° (Maurya et al., 2011), como se muestra en la Ec. (3) (Ho, Li, & Chan, 2016). La estructura del TiO₂ rutilo es un octaedro que reacciona con Na₂CO₃ conduciendo a la reconstrucción de octaedros para producir Na₂Ti₆O₁₃ (Maurya et al., 2011).



El Na₂CO₃ se obtiene según la literatura de la descomposicion del material porogenico bicarbonato de sodio que inicia a los 387,83 K (114,68 ° C) (Hartman, Svoboda, Pohořelý, & Šyc, 2013) de la siguiente manera:



Por encima de una temperatura de 850 ° C, el Na₂CO₃ puede generar Na₂O, como se muestra en la Ec. (5) (Chimupala et al., 2016).



El Na₂O también puede reaccionar con el TiO₂ (rutilo), formando una fase intermedia que puede promover la cristalización de la fase Na₂Ti₆O₁₃ y la otra posibilidad de dicha fase intermedia es promover un titanato de sodio ordenado o desordenado tipo bronze como el Na_{0.8}Ti₄O₈ (Chimupala et al., 2016).

De acuerdo con el diagrama de fase binario (Figura 4) para el sistema Na₂O-TiO₂ (rutilo), cada uno de estos titanatos de sodio intermedios podría formarse a 600°C dependiendo de la relación

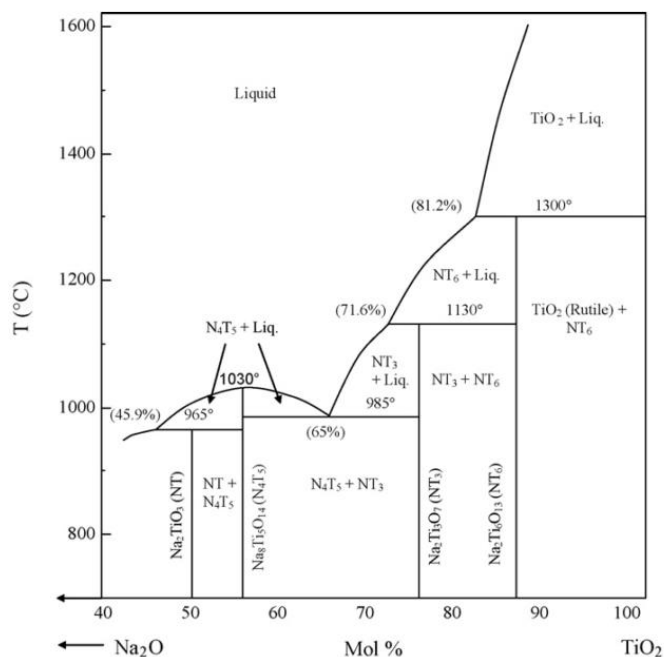
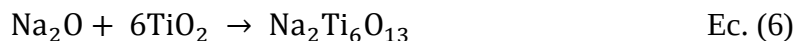


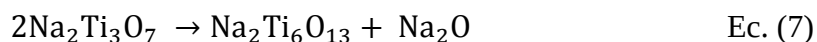
Figura 4. Diagrama de fase del sistema $\text{Na}_2\text{O} - \text{TiO}_2$



Según el diagrama para porcentajes molares mayores a 85 mol% de dióxido de titanio TiO_2 las principales fases que se originan son TiO_2 en fase rutilo y hexatitanato de sodio $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$, lo cual es congruente con el presente trabajo.

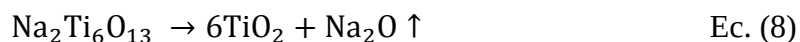
Sin embargo, los resultados obtenidos (ver Tabla 2) muestran que a las condiciones de 1100°C-4h-15% la fase mayoritaria es un bronce de titanio, que es un titanato de sodio desordenado $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ (74,3 wt%). La formación de $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ que es un óxido ternario químicamente inerte, se realiza a través de la reducción en atmósfera inerte de $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ a 950 °C (Andersson & Wadsley, 1962).

Aunque en ninguno de los tratamientos experimentales se encontró porcentaje de la fase $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ no se debe descartar su formación, se puede producir $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ a partir del calentamiento térmico de $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ a $950\text{ }^\circ\text{C}$, por la sublimación de Na_2O y liberación de oxígeno debido a la atmósfera reductora. Esto puede atribuirse a alta termodinámica y estabilidad estructural de $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ a alta temperatura. (Xu et al., 2013) como se muestra:



Esto explicaría el motivo por el cual el tratamiento 1100°C - 4h-15% en atmósfera inerte de Ar promueve la formación de las tres fases $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$, $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ y TiO_2 rutilo.

Prosiguiendo con los tratamientos experimentales, Cuando la condición es $1100\text{ }^\circ\text{C}$, el porcentaje de porogénico 15% y un tiempo de sinterización de 8 h, se obtiene una proporción de fases de TiO_2 (rutilo) wt% / $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ wt% / $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ wt% de 44,6 / 34,0 / 21,5 respectivamente. Al comparar estos porcentajes (wt%) con el tratamiento $1100\text{ }^\circ\text{C}$ -4h-15%, se evidencia un aumento de las fases $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ y TiO_2 rutilo (wt%) y la disminución del titanato de sodio $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$. El aumento del tiempo de sinterización de 8 horas podría promover la descomposición parcial de $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ a $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$, $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ y TiO_2 rutilo lo cual corresponde con los resultados de (Becker et al., 2007). La presencia de TiO_2 rutilo y $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$, corresponde con el diagrama de fases Na_2O - TiO_2 . Así mismo, a una temperatura y tiempo de sinterización desde $800\text{ }^\circ\text{C}$ y 4 horas respectivamente se ha encontrado que conduce a la descomposición de $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ a $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ y TiO_2 (rutilo) (Ho et al., 2016), La descomposición del hexatitanato de sodio coexiste con el agotamiento del sodio, la liberación del sodio se explica por la sublimación de Na_2O de acuerdo con la siguiente ecuación (Becker et al., 2007)



Por lo tanto, la composición de la superficie de la muestra se desplaza al área rica en TiO_2 (rutilo) del diagrama de fases del sistema $\text{Na}_2\text{O} - \text{TiO}_2$ mostrado en la Figura 4 durante la sinterización.

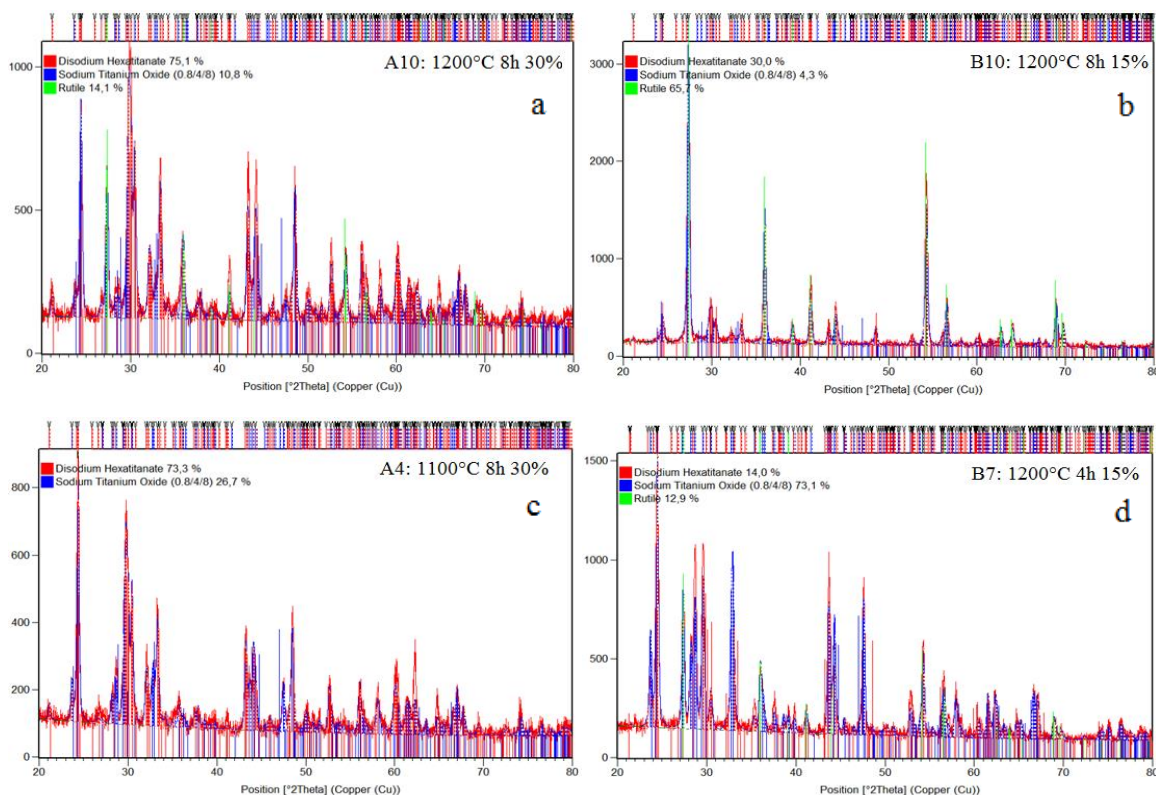


Figura 5. (a) Refinamiento por el método Rietveld de B10: 1200°C 8h 30% (b) Refinamiento por el método Rietveld de A10: 1200°C 8h 15% (c) Refinamiento por el método Rietveld de A4: 1100°C 8h 30% (d) Refinamiento por el método Rietveld de B7: 1200°C 4h 15%

Respecto a los resultados obtenidos mostrados en la Figura 5 de los tratamientos experimentales de la presente investigación, se tiene que a baja temperatura (1200 °C), mayor tiempo de calentamiento (8 horas) y alto porcentaje de porogénico (30%) (Figura 5 (a)) se obtiene una fracción en peso (wt%) de tres fases: TiO_2 (rutilo), $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ y $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ en una proporción de 14,1 / 10,8 / 75,1 respectivamente. Sin embargo, para la misma temperatura (1200 °C) y tiempo de sinterización (8 horas), cuando la cantidad de porogénico es 15%, (Figura 5 (b)) la proporción TiO_2 (rutilo) wt% / $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ wt% / $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ wt% cambia a 65,7 / 30,0 / 4,3 respectivamente. Se observa que al disminuir el porcentaje de material porogénico NaHCO_3 en los tratamientos con igual temperatura y tiempo de sinterización, disminuye la fracción cristalina de la fase estable hexatitanato de sodio $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ (Hobbs et al., 2010), evidenciada en el aumento de la fase rutilo en la muestra con mayor porcentaje de bicarbonato de sodio NaHCO_3 (Quiroz Gaitán, 2014). El exceso de Na podría favorecer la formación de los titanatos de sodio

y su composición es diferente debido a su mayor contenido de NaHCO_3 (Peña, Otálora, Martinez, Roa, & Parra, 2011)

Cuando la condición de tratamiento es alta temperatura (1200°C), menor tiempo de sinterización (4 horas) y bajo porcentaje de porogénico (15%) (Figura 5 (d)) se obtiene una fracción en peso (wt%) de tres fases: TiO_2 (rutilo), $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ y $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ en una proporción de 12,9 / 73,1 / 14,0 respectivamente, pero cuando la condición es 1200°C , el porcentaje de porogénico 15% y un tiempo de sinterización de 8 h (Figura 5.(b)), la proporción TiO_2 (rutilo) wt% / $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ wt% / $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ wt% es 65,7 / 4,3 / 30,0 respectivamente, al contrastar los resultados obtenidos en los tratamiento observamos que reafirmamos la hipótesis ya dicha de que a mayor tiempo de sinterización aumenta el porcentaje en peso de la fase de TiO_2 (rutilo) y $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ presentes, posiblemente un tiempo de sinterización de 8 h podría promover la descomposición parcial de $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ a $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$, $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ y TiO_2 rutilo, lo cual corresponde con los resultados de (Becker et al., 2007).

Tabla 2. Refinamiento por el método Rietveld usando software Panalytical X'Pert HighScore Plus

Pastilla	Tratamiento	Rutilo (wt%) (TiO_2)	Hexatitanato de disodio (wt%) ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$)	Titanato de sodio (wt%) ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_6\text{O}_8$)
A1	1100°C -4h-30%	0,6	89,9	9,5
B1	1100°C -4h-15%	12,1	13,6	74,3
A4	1100°C -8h-30%	0,00	73,3	26,7
B4	1100°C -8h-15%	44,6	21,5	34,0
A7	1200°C -4h-30%	0,00	37,2	62,8
B7	1200°C -4h-15%	12,9	14,0	73,1
A10	1200°C -8h-30%	14,1	75,1	10,8
B10	1200°C -8h-15%	65,7	30,0	4,3

Utilizando el programa X'Pert HighScore Plus se realizó el refinamiento por el método Rietveld de cada tratamiento lo cual permitió determinar la composición de las superficies para cada muestra, encontrándose espectros cuyos elementos presentes y porcentaje en peso (wt%) se indican en la Tabla 2

Analizando los resultados obtenidos de las fases presentes y de su composición en porcentaje en peso (wt%) para cada muestra cómo se indican en la Tabla 2 podemos observar como la condición 1200°C-8h-15% es el tratamiento con mayor fracción en peso (wt%) de la fase TiO₂ (rutilo) con un 65%, al compararla con cualquiera de los tratamientos de menor temperatura se observa como los picos representativos ya mencionados del de la fase TiO₂ rutilo disminuyen en intensidad, esto debido al incremento de la temperatura de tratamiento térmico apreciando una evolución en los picos de DRX que se traduce en el aumento de la cristalinidad (Rubio Marcos, 2009). Además este mayor porcentaje de fase rutilo presente indica que posiblemente una volatilización de sodio por lo tanto hubo exceso de dióxido de titanio (Ortega Lara, 2003) en este tratamiento. Según la literatura la fase de TiO₂ rutilo presenta los siguientes ángulos de difracción: 27,5°; 36,14°; 54,8° (Galvis et al., 2009), los difractogramas DRX muestran un aumento de las intensidades de los picos de TiO₂ fase rutilo, es posible que el entorno permitió la formación del subóxido TiO (Ravelingien et al., 2009).

Los picos amplios respectivamente 24,58°, 28,68°, 48,58° corresponden a los de titanato sódico (Ortega Lara, 2003). Como podemos observar en la Tabla 2 los tratamientos 1100°C-4h-30% (Tabla 2) y 1200°C-8h-30% (Figura 5 (a)) son aquellas con mayor porcentaje de hexatitanato de sodio con 89,9% y 75,1% respectivamente, observamos que los picos característicos son mucho más intensos en estas muestras, estos presentan altas intensidades características de compuestos cristalinos (Ortega Lara, 2003).

5.2 Análisis morfológico por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM)

La evaluación de la distribución del tamaño de poro y porosidad se realizó a través del programa ImageJ, los resultados arrojados se muestran en la Tabla 3, con estos podemos inferir que del total de todos los tratamientos el de 1100°C-4h-15% es el menos poroso, con el tamaño de poro

máximo (107,74 μm) y mínimo (12,11 μm) más pequeños, lo que se comprueba con la menor porosidad obtenida del 1,28%, también se observa que el tratamiento 1200°C-8h-30% es el más poroso con el tamaño de poro máximo (377,58 μm) y mínimo (17,28 μm) más grande, esto lo comprobamos con la mayor porosidad obtenida del 10,77%.

Tabla 3. Tamaño de poro y porosidad en las muestras

Tratamiento	Tamaño poro promedio		Promedio porosidad (%)
	min(μm)	máx(μm)	
1100°C-4h-30%	15,52	111,87	5,15
1100°C-4h-15%	12,11	107,74	1,28
1100°C-8h-30%	12,75	145,66	3,35
1100°C-8h-15%	16,50	205,67	3,65
1200°C-4h-30%	13,90	117,46	3,87
1200°C-4h-15%	16,08	167,05	5,05
1200°C-8h-30%	17,28	377,58	10,77
1200°C-8h-15%	16,64	311,89	9,29

Los materiales cerámicos ya tienen una porosidad intrínseca que depende de su temperatura de sinterización, para una mayor porosidad se introduce en su proceso de fabricación un agente porogénico, que ayuda a producir una cerámica con una cantidad de porosidad inducida (Montrazi, 2012). El agente porogénico elegido para este proyecto fue el bicarbonato de sodio NaHCO_3 y el tamaño de poro es controlado por el tamaño de los cristales y por la cantidad añadida de NaHCO_3 en el proceso de producción (Montrazi, 2012).

La Figura 6 muestra todas las imágenes de tamaño de poro por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) y las imágenes de porosidad a través de ImageJ para todas los tratamientos de las pastillas con 30% en peso de material porogénico (NaHCO_3), como se puede observar el material obtenido a las condiciones experimentales 1200°C 8h 30% es quien tiene mayor tamaño de poro y porosidad y como el tratamiento de la pastilla A1: 1100°C 4h 30% es quien tiene menor tamaño de poro y porosidad.

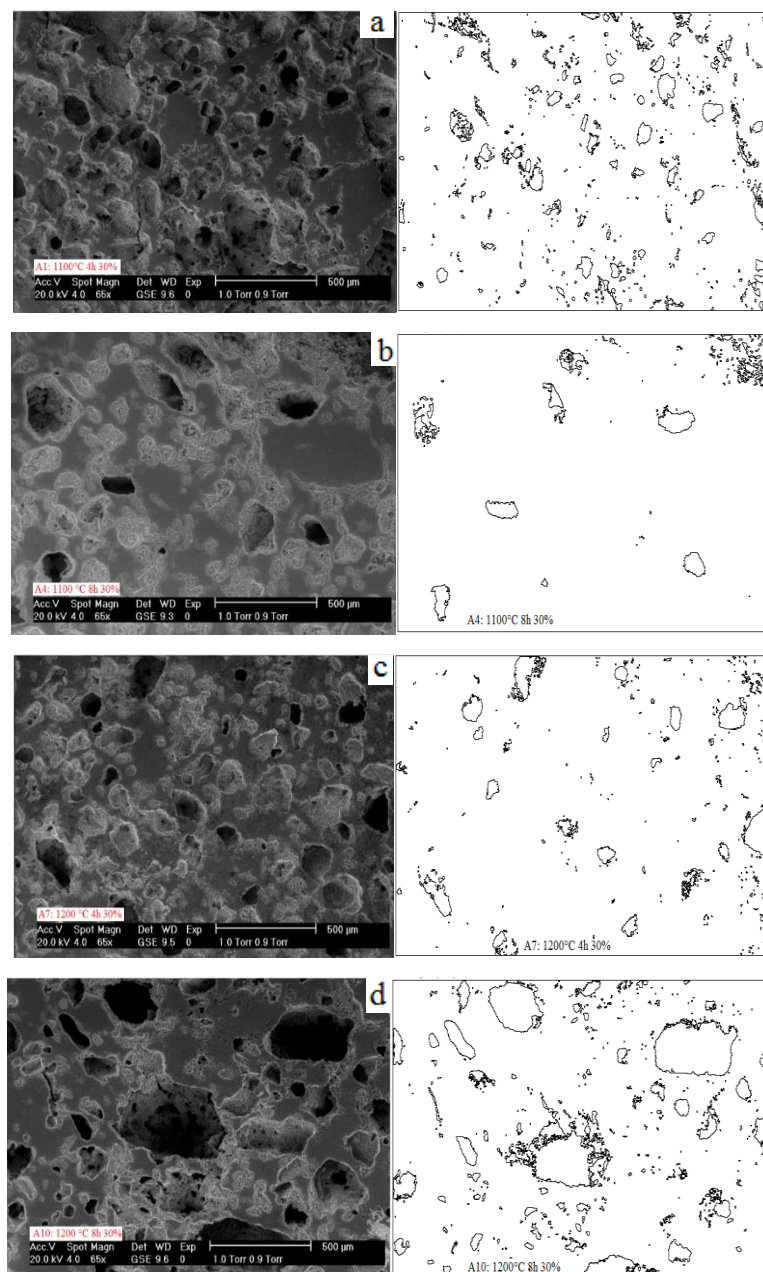


Figura 6. (a) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A1: 1100°C 4h 30% (b) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A4: 1100°C 8h 30% (c) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A7: 1200°C 4h 30% (d) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de A10: 1200°C 8h 30%

A 1100 °C, 4 h de sinterización y porogénico de 30 %, se tiene un tamaño de poro máximo entre 91,74 µm a 132,01 µm con una porosidad entre 5,64 % a 4,66 %, cuando el tratamiento es de

1100°C 8h 30% el tamaño máximo de poro aproximado está entre 124,49 μm a 166,84 μm con una porosidad de 2,77 % a 3,93 %, esto sucede debido a que mayor tiempo de sinterización se consolida más densamente los polvos y esto promueve la eliminación de la microporosidad dentro de las paredes sólidas, además el fenómeno de sinterización promueve el crecimiento entre las partículas.

El proceso de sinterizado es un proceso de densificación de la red conducido por la energía interfacial. La red se mueve por flujo viscoso o por difusión para eliminar la porosidad (Téllez Jurado, 2008).

En un estudio de la fabricación de cerámica de hidroxiapatita para uso en implantes ortopédicos con porosidad controlada se utilizaron partículas de polivinilbutiral (PVB) como porisificador y se realizó una sinterización a 1200 ° C durante 2 a 48 h, observando que hubo un encogimiento de macroporos en un 10% en tamaño para cada tamaño de PVB durante las primeras horas de sinterización, esto puede atribuirse al efecto de densificación, particularmente para cristales de hidroxiapatita ultrafinos. Esta contracción macropórica corresponde a una reducción de volumen total de la fase inicial de PVB de 27%. Por lo tanto, el volumen macropórico efectivo se reduce, al 45% para un volumen inicial del 61% de fase de PVB. La sinterización adicional muestra poca influencia en la contracción de macroporos (Liu, 1997).

En los materiales cerámicos la contracción es muy dependiente de la temperatura en que la difusividad de masa aparente varía exponencialmente con la temperatura; es decir, temperaturas más bajas producirán una contracción equivalente en un tiempo más largo (H. Wang, Liu, Chen, Meng, & Sorensen, 1998). Por esto un método para densificar las paredes sólidas es por extensión del tiempo de sinterización, a mayor tiempo de sinterización se consolida más densamente los polvos y esto promueve la eliminación de la microporosidad dentro de las paredes sólidas. (liu, 1997) Como ya lo hemos mencionado la presencia de micro-poros indica que el material no está densificado en su totalidad, al agregar mayor porcentaje de porogénico se conduce a mayor cantidad de micro-poros en la estructura (Miranda Hernández, Herrera Hernández, Refugio García, Rocha Rangel, & Juárez García, 2014).

Se tiene que la porosidad disminuye al aumentar el tiempo de sinterización. Estas disminuciones con el tiempo de la porosidad son debidas al fenómeno de sinterización que siempre viene acompañado de la formación de cuellos entre partículas adyacentes, coalescencia de las mismas y finalmente crecimiento de ellas. como consecuencia de esto se obtendrán productos más densos (Yañez Fregonara, 2014).

Para temperaturas bajas (900 a 1000°C) después del encogimiento de poros por tiempos de sinterización cortos, los poros crecen durante tiempos de sinterización largos, indicando la existencia de dos mecanismos concurrentes q son: reordenamiento de partículas para tiempos de sinterización cortos y difusión superficial durante largos tiempos de sinterización (Varela, Whittemore, & Longo, 1990). El aumento de la difusión superficial fortalece el cuello entre las partículas, evitando nuevos colapsos de poros grandes y aumenta la tasa de crecimiento de poros y granos (Varela et al., 1990). A 1200 ° C, después del encogimiento de los poros durante los primeros minutos, el tamaño de poro permanece constante con el tiempo. Parece que se alcanza un equilibrio entre los mecanismos responsables del crecimiento de los poros (difusión superficial) y el responsable de la contracción de los poros (reordenamiento estructural y difusión de los límites del grano) (Varela et al., 1990)

En la etapa inicial de sinterización de un compacto cerámico ideal con un tamaño de partícula uniforme, el tamaño medio de poro tiende a disminuir sólo cuando los mecanismos densificadores están operativos. Sin embargo, cuando la difusión superficial o la evaporación-condensación son dominantes hay modificación de la forma del poro, debido al redondeo de los poros (Varela et al., 1990)

La Figura 7 muestra todas las imágenes de tamaño de poro por Microscopia Electrónica de Barrido (SEM) y las imágenes de porosidad a través de ImageJ para todas los tratamientos de las pastillas con 15% en peso de material porogénico (NaHCO_3), podemos observar cualitativamente como el tratamiento 1200°C 8h 15% es quien tiene mayor tamaño de poro y porosidad y como a las condiciones 1100°C 4h 15% se obtiene menor tamaño de poro y porosidad.

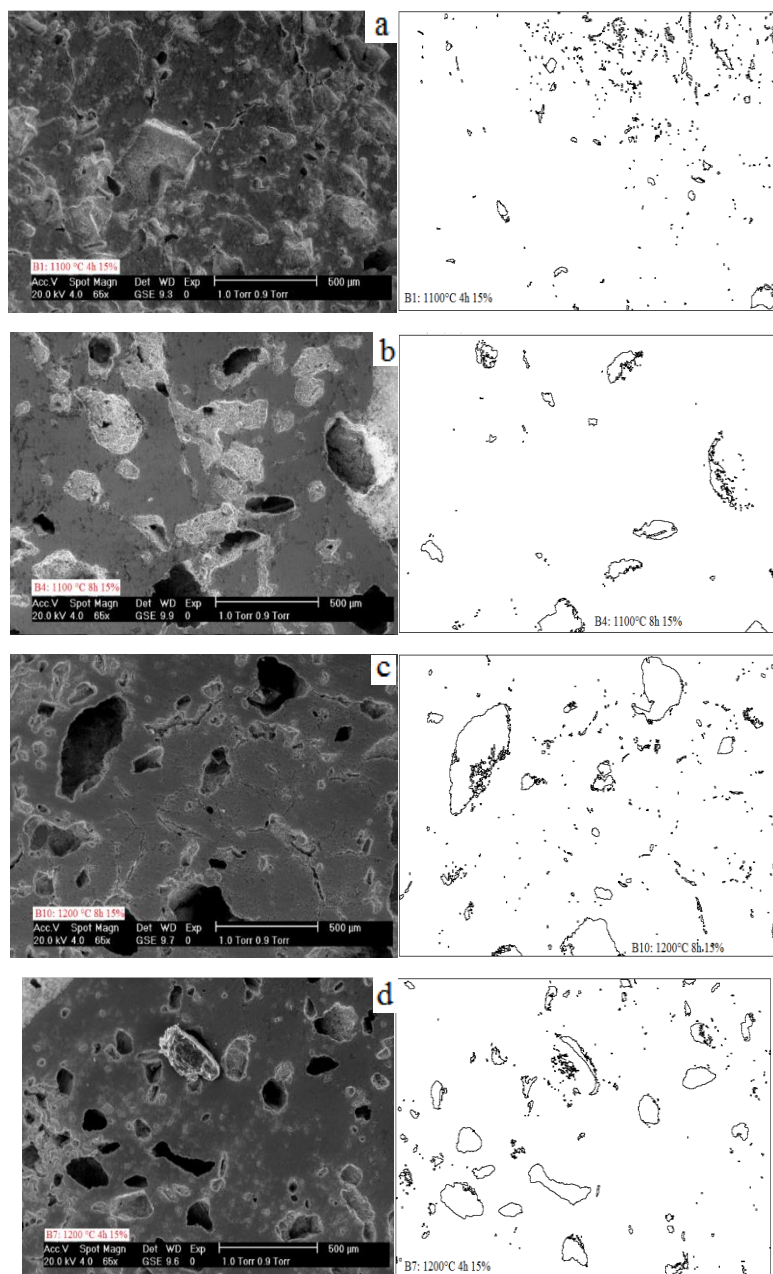


Figura 7. (a) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B1: 1100°C 4h 15% (b) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B4: 1100°C 8h 15% (c) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B10: 1200°C 8h 15% (d) Tamaño de poro con SEM y porosidad con ImageJ de B7: 1200°C 4h 15%

Observamos respecto al tamaño de poro y porosidad superficial, a una temperatura de 1100 °C, menor cantidad de porogénico (15%) y tiempo de sinterización de 4 horas, se tiene un tamaño

de poro máximo aproximado entre 84,10 μm a 131,38 μm con una porosidad de 0,75% a 1,82%. A las mismas condiciones experimentales (temperatura y % de porogénico) pero tiempo de 8 h, se tiene un aumento en el tamaño de poro máximo entre 185,02 μm a 226,32 μm con una porosidad de 3,04 % a 4,27, el volumen de porosidad adicional es debido a la microporosidad (Liu, 1997).

Frecuentemente en la sinterización de cerámicas policristalinas se ve como resultado una densificación incompleta que se muestra con la presencia de microporosidad (Liu, 1997), al observar los resultados obtenidos podemos ver que hay tamaños de poros con diferentes medidas, según la literatura el rango de tamaño definido para macroporos varía entre 30 y 3000 μm , lo que quiere decir que tenemos micro y macroporos en cada pastilla. (Rattan, Lal, 2006). Al aumentar la temperatura y tiempo de sinterización se evidencia el incremento de la porosidad y el tamaño de poro máximo esto es debido a que como nos encontramos trabajando con tamaños de poro grande (macroporo), el volumen de porosidad adicional es debido a la microporosidad (Liu, 1997). El tiempo de sinterización y temperatura desempeñan papeles importantes en el control de la microporosidad dentro de las paredes sólidas y, por lo tanto, de la distribución del tamaño de los poros (Liu, 1997).

En un estudio se sinterizó cerámicas de $\text{Ba}(\text{Zn}_{1/3}\text{Ta}_{2/3})\text{O}_3$ de 1300 °C a 1550 °C en O_2 por cantidades variables de tiempo, para determinar el efecto del tiempo de sinterización prolongado sobre las propiedades del $\text{Ba}(\text{Zn}_{1/3}\text{Ta}_{2/3})\text{O}_3$, se determinó que las densidades aumentaron hasta 100 h, y en mayores tiempos se obtuvo una disminución en la densidad. Esto se atribuye a la mayor porosidad en las muestras. El aumento de la porosidad también se observó en las muestras sinterizadas a altas temperaturas (> 1550 °C). El tamaño de grano de las muestras es ligeramente afectado por sinterización prolongada, cambiando de 0,3 μm por 2 h de sinterización a 1.0 μm por 120 h a 1400 °C (Desu & O'Bryan, 1985).

La porosidad residual se mide a menudo para evaluar el efecto del tratamiento térmico sobre la microestructura. La combinación de las incompatibilidades de la deformación y los fenómenos físico-químicos conduce a una profunda modificación de la red porosa que resulta en un

aumento de la porosidad total y una distribución más suave de los tamaños de poros (Lion, Skoczylas, Lafhaj, & Sersar, 2005).

5.3 Dureza Vickers

En la Figura 8 mostramos los resultados obtenidos del efecto del tiempo, la temperatura de sinterización y porcentaje de porogénico sobre la dureza de los compactos, se puede observar el efecto que tiene la temperatura de sinterización sobre la dureza superficial del material. Es posible analizar que en todos los casos realizados a mayor temperatura de sinterización (1200°C) en las pastillas con mismo tiempo de sinterización e igual porcentaje de material porogénico, la pastilla que tiene mayor dureza es la que tiene mayor temperatura de sinterización (1200°C). A 1100°C 8h 30% se determinó una dureza de 581,67 HV_{0,2} y en el mismo tratamiento pero con temperatura de sinterización mayor A10: 1200°C 8h 30% la dureza obtenida es 741,12 HV_{0,2}, al igual que en el caso del tratamiento B4: 1100°C 8h 15% la dureza determinada es 897,63 HV_{0,2} pero a 1200°C 8h 15% la dureza obtenida es 908,99 HV_{0,2}, estos resultados son los esperados ya que es posible establecer que una temperatura más alta de sinterizado aumenta la dureza del material en el sinterizado convencional, la muestra es más densa y hay mayor coalescencia entre partículas, por lo tanto, se reduce la capacidad de penetración por otro material (Presenda Barrera, 2014).

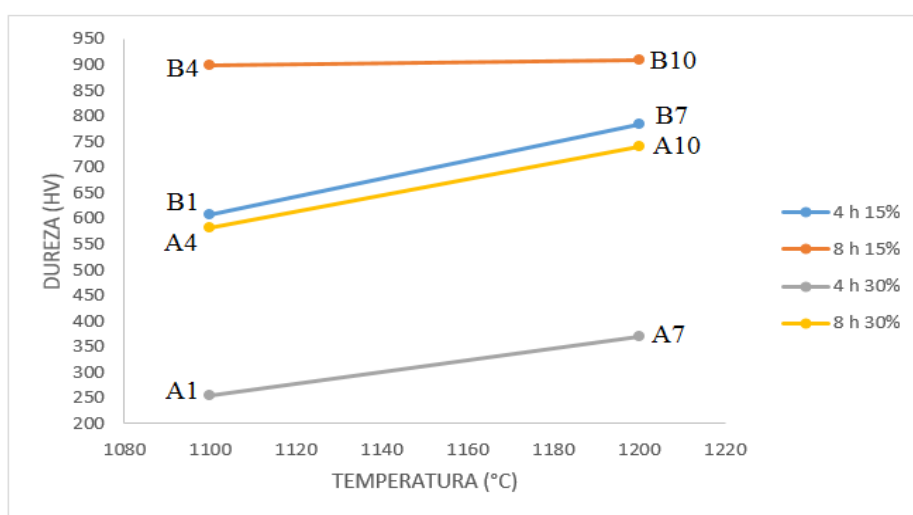


Figura 8. Efecto del tiempo, la temperatura de sinterización y porcentaje de porogénico sobre la dureza de los compactos

Los resultados promedio obtenidos de dureza en una escala microscópica utilizando el ensayo Vickers para cada uno de los tratamientos realizados a las pastillas se muestran en la Tabla 4, podemos observar que la máxima dureza alcanzada para el experimento fue de 908,99 HV_{0,2} obtenida para las condiciones de sinterización de 1200°C por 8 h y 15% de material porogénico y que la menor dureza lograda fue de 255,72 HV_{0,2} y se obtuvo para el tratamiento de A1: 1100°C 4h y 30%.

También podemos analizar observando la Tabla 4 que a mayor tiempo de sinterización (8 horas) mayor dureza (581,67 HV, 897,63 HV 741,12 HV y 908,99 HV), independientemente de la temperatura de sinterización (1100 °C y 1200 °C) y porcentaje de material porogénico (15% o 30%), esto puede explicarse porque el tiempo de densificación del material de 8 horas permite la solidificación de la estructura por el contacto estrecho entre partículas que crecen y por el desplazamiento y disminución de los espacios porosos.

Tabla 4. Resultados obtenidos de dureza Vickers

Tratamiento	Pastilla		Dureza promedio (HV _{0.2})	Dureza promedio (HV GPa)
	Original	Replica		
1100 °C 4h 30%	A1	A2	255,72	2,51
1100 °C 4h 15%	B1	B2	608,22	5,96
1100 °C 8h 30%	A4	A5	581,67	5,70
1100 °C 8h 15%	B4	B5	897,63	8,80
1200 °C 4h 30%	A7	A8	368,62	3,61
1200 °C 4h 15%	B7	B8	784,35	7,69
1200 °C 8h 30%	A10	A11	741,12	7,27
1200 °C 8h 15%	B10	B11	908,99	8,90

Por otro lado en cuanto a la dureza superficial del material (Tabla 4), a mayor cantidad de material porogénico (30%) y menor tiempo de sinterización (4 h), menor dureza (255,72 HV y 368,62 HV a 1100 °C y 1200 °C respectivamente), este resultado es el esperado ya que a mayor cantidad de poros en la estructura, menor densidad y por lo tanto menor resistencia a la penetración del indentador.

En un estudio se realizaron experimentos de nanoindentación sobre fosfato tricálcico (TCP) sinterizado biocerámico a diferentes temperaturas de 1100 a 1600 ° C durante 2 h con una velocidad de calentamiento de 10 °C/min, se observó que la dureza se incrementó con el aumento de temperatura de sinterización, cuando la temperatura de sinterización alcanzó 1600°C, se obtuvo el α -TCP puro, y se obtuvieron las propiedades mecánicas más alta (C. X. Wang, Zhou, & Wang, 2004). Concluyendo que el efecto de sinterización tuvo la influencia predominante en las propiedades mecánicas del fosfato tricálcico (TCP), cuando las muestras fueron sinterizados a 1100 °C, no hubo coalescencia, lo que condujo al menor valor para la dureza 0,61 GPa, con el aumento de la temperatura de sinterización, sucedió coalescencia parcial, y un mayor valor para la dureza (1,49-4,17). (C. X. Wang et al., 2004)

En una investigación donde se analizó la influencia de las variables de procesamiento de polvos intermetálicos $\text{Ti}_{48}\text{Al}_2\text{Cr}_2\text{Nb}$, mediante técnicas pulvimetalúrgicas convencionales y Spark Plasma Sintering (SPS), en su microestructura y en sus propiedades mecánicas, se obtienen muestras a diferentes temperaturas de sinterización de 1200, 1250, 1300 y 1350°C en horno de vacío durante 2 horas a partir de polvos obtenidos por atomización. En las muestras sinterizadas obtenemos una mayor dureza a medida que aumenta la temperatura de sinterización, determinando a 1350°C una dureza de 378,7 HV (Amigó, Amigó, & Haro, 2014). Se determinó que las propiedades mecánicas de las muestras compactadas y sinterizadas aumentan con la temperatura de sinterización, ello viene explicado por la mayor densificación con la temperatura y el aumento, al mismo tiempo, de la proporción de fase $\alpha_2 \text{Ti}_3\text{Al}$ (Amigó et al., 2014).

En una investigación de la influencia del tiempo de sinterización sobre las propiedades del composito cerámico a base de alúmina, se realizó una sinterización donde el gradiente de calentamiento fue de 100 ° C / h hasta 1600 ° C en un horno de cámara, a esta temperatura los tiempos de sinterización fueron 0, 1, 3, 5, 7 y 9 horas. Se determinó que a 1 hora de sinterización hay muchos poros y espacios entre las partículas, después de 5 horas de sinterización a una temperatura de 1600 ° C, crece un cristal esencial y se unen entre partículas, después de 9 horas de sinterización a la misma temperatura, los tamaños geométricos de las partículas habían crecido considerablemente, mientras tanto el tamaño de los poros y espacios entre ellos disminuyó. (Lipusz, Isztli, & Gömze, 2015)

En un trabajo del efecto del tiempo de sinterización en las propiedades de los composites cerámicos con material base (dióxido de silicio, óxido de cromo (III), dióxido de titanio), con relaciones fijas de elementos (Co, Ni) y refuerzo de aluminio (20%) utilizando la técnica de la metalurgia del polvo, se sinterizaron a 1000°C con tiempos de 2, 4, 6, 8, 10 horas. Se concluyó que el aumento del tiempo de sinterización actúa en mejora de las propiedades físicas y mecánicas de las muestras, y la relación del tiempo de sinterización con la porosidad aparente y la capacidad de absorción de agua para compuestos fue la relación inversa (Majeed, Raed, & Saif, 2013). La razón del aumento en los valores de dureza es atribuido al aumento de la densidad y al grano reunido a causa del contacto estrecho entre las partículas de refuerzo y el material base y en consecuencia de eliminar gases y la desaparición o disminuir los espacios internos (Majeed et al., 2013).

La presencia de micro-poros indica que el material no está densificado en su totalidad (Miranda Hernández et al., 2014), al agregar mayor porcentaje de porogénico se conduce a mayor cantidad de micro-poros en la estructura y este a menor densidad y por lo tanto menor resistencia a la penetración del indentador lo que quiere decir menor dureza, se ha demostrado que la presencia de porosidad disminuye la dureza en las cerámicas (Lo, Campbell, Jie, & R., 1995)

En una investigación se fabricaron composites cerámicos base mullita ($3\text{Al}_2\text{O}_3 \cdot 2\text{SiO}_2$) reforzados con partículas de Co, Ti, Ni, Cu y ZrO_2 a una composición final del 10% con la finalidad de analizar el efecto del refuerzo. Los polvos fueron compactados a 300 MPa formando compactos cilíndricos que posteriormente se sinterizaron a 1400°C por 1 hora en atmósfera de gas nitrógeno. Los resultados obtenidos presentan un incremento en la dureza a partir del compuesto C-Co y que va en incremento seguido de los compuestos C-Ni, C- ZrO_2 , C-Ti y C-Cu respectivamente, (Miranda Hernández et al., 2014) esto se debe a varios factores como los diferentes materiales de refuerzo, a causa de la densificación misma de estos materiales y al fenómeno de difusión o transferencia de masa en donde se involucran también fenómenos termodinámicos. Se establece que para estos materiales existe una relación directamente proporcional entre la dureza y el porcentaje de densificación, ya que la densificación y la dureza son variables ligadas al factor de porosidad, a la carga de compactación de los compactos

precursores a sinterizar y al tamaño de partícula de los polvos que forman los compactos (Miranda Hernández et al., 2014).

En un estudio de la microdureza de aleaciones Co-Cr-Mo, se determinaron durezas en el rango de 300-380 HV para aplicaciones como implantes ortopédicos, tratamientos de solubilización, prensado isostático en caliente, o de recubrimiento poroso, producen una modificación muy importante de la microestructura de la aleación, que contempla un fuerte engrosamiento del grano y una importante precipitación de carburos con morfología lamelar en borde de grano, modificando el comportamiento mecánico de estos materiales (Amigó Borrás, Paolini, Ballester Moreno, Escuder Vicente, & Romero Sanchis, 2002)

La ingeniería de dispositivos y protocolos de encapsulación para el desarrollo de un páncreas bioartificial ha evolucionado significativamente en los últimos años (Fort, Fort, Ricordi, & Stabler, 2008). Los científicos están reconociendo la importancia de temas como la vascularización, la protección mecánica, la selección de biomateriales de dispositivos y el control de calidad (Fort et al., 2008). Se están haciendo esfuerzos para superar estos obstáculos comunes desarrollando nuevos dispositivos y métodos de encapsulación. comparando con los antecedentes de macrodispositivos para alojar células vivas o específicamente dispositivos de alojamiento de islotes pancreáticos que permitan darle protección a estas células y proporcionar un soporte mecánico, observamos que los mejores tratamientos son 1200°C 8h 30% y 1200°C 8h 15% debido a que tiene una gran dureza que le permite soportar elevadas cargas y que le otorga buena resistencia al implante además que su tamaño de poro promedio máximo es de 377,58 μm y 311,89 μm respectivamente lo que es adecuado y me promoverá la invasión celular y del tejido, podemos determinar que con los resultados obtenidos en esta investigación que el material es adecuado para aplicaciones biomédicas como material para dispositivos o macrodispositivos celulares como soporte mecánico, cabe mencionar que en una posterior investigación se deben realizar las respectivas pruebas donde se analicen las propiedades químicas y biológicas que determinan la capacidad del material para resistir ataques químicos y biológicos debido a los fluidos del cuerpo y por último se realizaría el diseño del dispositivo a implantar que alojara los islotes pancreáticos como posible tratamiento para la diabetes mellitus tipo I.

6. CONCLUSIONES

Se caracterizó fisicoquímicamente un compuesto nanoestructurado poroso de tres fases cristalinas identificadas TiO_2 (rutilo), titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$), para aplicaciones biomédicas.

La técnica SEM demostró ser adecuada para caracterizar los materiales cerámicos, lo que permite la observación de la porosidad inducida de la cerámica de TiO_2 (rutilo), $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$ y $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$. La unión de todos los resultados de este proyecto encierra el conocimiento necesario para comprender cómo los poros se forman por la acción del agente porogénico, por lo que es posible el desarrollo de un proceso de fabricación de cerámica con tamaños de poros controlados.

Mediante el programa X'Pert HighScore Plus se realizó el refinamiento de las fases cristalinas TiO_2 (rutilo), $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ y $\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$, lo cual permitió determinar la composición de las superficies de cada muestra, encontrándose espectros de los elementos presentes y porcentaje en peso (wt%).

El origen de las fases TiO_2 (rutilo), titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$), según trabajos previos puede iniciar con la reacción generalmente en estado sólido entre el Na_2CO_3 y el TiO_2 en fase rutilo a temperaturas de 1100°C .

El material nanoestructurado poroso de TiO_2 (rutilo), titanato de sodio ($\text{Na}_{0.8}\text{Ti}_4\text{O}_8$) y hexatitanato de sodio ($\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$), es adecuado para aplicaciones biomédicas como material para dispositivos o macrodispositivos celulares como soporte mecánico.

7. REFERENCIAS

- Amaravathy, P., Sathyanarayanan, S., Sowndarya, S., & Rajendran, N. (2014). Bioactive HA/TiO₂ coating on magnesium alloy for biomedical applications. *Ceramics International*, 40(5), 6617–6630.
- Amigó, V., Amigó, A., & Haro, M. (2014). Desarrollo de intermetálicos TiAl mediante técnicas pulvimetalúrgicas convencionales y de alta densificación TiAl Intermetallic Development by Using Conventional and High Densification Powder Metallurgy Techniques. *Revista Facultad de Ingeniería (Fac. Ing.)*, 23(36), 25–38.
- Amigó Borrás, V., Paolini, A., Ballester Moreno, J. F., Escuder Vicente, A., & Romero Sanchis, F. (2002). Estudio de la influencia de los tratamientos térmicos en la microdureza y microestructura de aleaciones Co-Cr-Mo. In VIII Congreso Nacional de Propiedades Mecánicas de Sólidos, Gandia (pp. 487–496).
- Amparo, L., & Santos, P. (2004). Métodos de síntesis de nuevos materiales basados en metales de transición Synthesis methods of new transition metal materials. *Revsita Facultad de Ingeniería*, 32, 51–61.
- Andersson, S., & Wadsley, a. D. (1962). The structures of Na₂Ti₆O₁₃ and Rb₂Ti₆O₁₃ and the alkali metal titanates. *Acta Crystallographica*, 15(3), 194–201.
- Arenas Hernandez, A. (2016). “Síntesis y Caracterización de Nanotubos de Dióxido de Titanio.” Instituto Nacional de Astrofísica, Óptica y Electrónica (INAOE).
- Ares, A. E., Gueijman, S. F., & Schvezov, C. E. (2007). Correlación entre la composición, la estructura y la microdureza de aleaciones ZA-27. *Revista Ciencia Y Tecnología*, 9(9), 59–69.
- Argibay, P. F. (2007). Xenotransplante de islotes pancreáticos en el tratamiento de la diabetes insulino dependiente. *Acta Med Colomb*, 22(4), 1–4.
- Balibrea del Castillo, J. M., Vara Ameigeiras, E., Arias Díaz, J., Cruz García Martín, M., García Pérez, J. C., & Balibrea Cantero, J. L. (2007). Estado actual del trasplante de islotes pancreáticos. *Revista de Cirugía Española*, 81(April), 177–191.
- Becker, I., Hofmann, I., & Müller, F. A. (2007). Preparation of bioactive sodium titanate ceramics. *Journal of the European Ceramic Society*, 27(16), 4547–4553.
- Benito, J. M., Conesa, A., & Rodríguez, M. A. (2004). Membranas cerámicas. Tipos, métodos

- de obtención y caracterización. Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio, 43(5), 829–842.
- Brandl, F., Sommer, F., & Goepferich, A. (2007). Rational design of hydrogels for tissue engineering: Impact of physical factors on cell behavior. *Biomaterials*, 28(2), 134–146.
- Brauker, J., Carr-Brendel, V., Martinson, L., Crudele, J., & Johnson, R. (1995). Neovascularization of syntetic membranes directed by membrane microarchitectura. *J Biomed Mater Res*, 29, 1517–1534.
- Bustamante Osorno, J. (2007). Biomateriales de Uso Cardiovascular. *Revista de Los Estudiantes de Medicina de La Universidad Industrial de Santander*, 20(1), 53–9.
- Cartes, P., & Pereira, J. C. (2016). Emulsiones como agentes templantes empleados en la elaboración de materiales porosos. *Revista Ingeniería UC*, 23(3), 308–318.
- Casanova, D. (2009). Presente y futuro del trasplante de islotes pancreáticos en el tratamiento de la diabetes mellitus. *Cirugía Española*, 85(2), 76–83.
- Causa, F., Netti, P. A., & Ambrosio, L. (2007). A multi-functional scaffold for tissue regeneration: The need to engineer a tissue analogue. *Biomaterials*, 28(34), 5093–5099.
- Chevalier, E., Chulia, D., Pouget, C., & Viana, M. (2008). Fabrication of Porous Substrates: A Review of Processes Using Pore Forming Agents in the Biomaterial Field. *Journal Of Pharmaceutical Sciences*, 97(3), 1135–1154.
- Chiancone, A., & Foladori, G. (2010). Las nanotecnologías en Uruguay. Universidad de la República. Montevideo, Uruguay.
- Chimupala, Y., Junploy, P., Hardcastle, T., Westwood, A., Scott, A., Johnson, B., & Brydson, R. (2016). Universal synthesis method for mixed phase TiO₂ (B)/anatase TiO₂ thin films on substrates via a modified low pressure chemical vapour deposition (LPCVD) route. *J. Mater. Chem. A*, 4(15), 5685–5699.
- Cohen, D. (2012). How safe are metal-on-metal hip implants *Bmj*, 344(feb28 1), 1–7.
- Contreras Samaniego, E. M. (2010). Percepción del paciente con pie diabético sobre su imagen corporal : Universidad Nacional Mayor De San Marcos.
- Daga Ruiz, D., Fernández Aguirre, C., Segura González, F., & Carballo Ruiz, M. (2008). Indicaciones y resultados a largo plazo de los trasplantes de órganos sólidos. Calidad de vida en pacientes trasplantados. *Medicina Intensiva*, 32(6), 296–303.
- De Vos, P., Lazarjani, H. A., Poncelet, D., & Faas, M. M. (2014). Polymers in cell encapsulation

- from an enveloped cell perspective. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 67–68, 15–34.
- De Vos, P., & Marchetti, P. (2002). Encapsulation of pancreatic islets for transplantation in diabetes: The untouchable islets. *Trends in Molecular Medicine*, 8(8), 363–366.
- Desu, S. B., & O'Bryan, H. M. (1985). Microwave Loss Quality of $\text{BaZn}_{13}\text{Ta}_2/3\text{O}_3$ Ceramics. *Journal of the American Ceramic Society*, 68(10), 546–551.
- Fishman, J. A. (2007). Infection in Solid-Organ Transplant Recipients. *The New England Journal of Medicine*, 357(25), 1–14.
- Fort, A., Fort, N., Ricordi, C., & Stabler, C. L. (2008). Biohybrid devices and encapsulation technologies for engineering a bioartificial pancreas. *Cell Transplantation*, 17(9), 997–
- Galeano Camacho, M. C. (2016). Síntesis y caracterización de un material compuesto de aluminio-cobre (Al-Cu) reforzado con partículas cerámicas de carburo de titanio (TiC). Universidad Libre.
- Galvis, J. A., Ramirez, H., Montes, J., Sanchez, L. C., Beltran, J., Barrero, C. A., ... Osorio, J. (2009). Crecimiento y caracterización de películas delgadas de TiO_2 y Ti1-XFEXO_2 . *Revista Latinoamericana de Metalurgia Y Materiales*, 1(3), 975–983.
- Gil, F., & Planell, J. (1993). Aplicaciones biomédicas del titanio v sus aleaciones. *Biomecánica*, (January 1993), 34–42.
- Hartman, M., Svoboda, K., Pohořelý, M., & Šyc, M. (2013). Thermal decomposition of sodium hydrogen carbonate and textural features of its calcines. *Industrial and Engineering Chemistry Research*, 52(31), 10619–10626.
- Hernández, A. M., Cerón, N. M., & Enrique, J. (2008). Nanopartículas. *Revista Facultad de Ingeniería Universidad de Antioquia*, 44, 43–51.
- Ho, C.-K., Li, C.-Y. V., & Chan, K.-Y. (2016). Scalable Template-Free Synthesis of $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7/\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ Nanorods with Composition Tunable for Synergistic Performance in Sodium-Ion Batteries. *Industrial & Engineering Chemistry Research*, acs.iecr.6b01867.
- Hobbs, D. T., Nyman, M. D., Peters, T. B., Poirier, M. R., Barnes, M. J., Thompson, M. E., ... Site, S. R. (2010). Tailoring Inorganic Sorbents for SRS Strontium and Actinide Separations : Optimized Monosodium Titanate Phase II Final Report. Rev 0, (September).
- Hurtado A., B., & C, A. (2008). Preparación de partículas nanométricas del sistema ternario $\text{CaO-SiO}_2\text{-Al}_2\text{O}_3$ vía sol-gel modificado con surfactante no iónico. Universidad Central de Venezuela.

- Jaramillo, N., Paucar, C., & García, C. (2013). Nanopartículas de sílice: Encapsulación de fármacos y tratamiento de enfermedades. *Revista Colombiana de Materiales*, 5, 74–83.
- Kaushik, N., Sharma, P., Ahadian, S., Khademhosseini, A., Takahashi, M., Makino, A., ... Esashi, M. (2014). Metallic glass thin films for potential biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials*, 102(7), 1544–1552.
- Kijima, T. (2010). Inorganic and Metallic Nanotubular Materials: Recent Technologies and Applications. *Topics in Applied Physics*, 117, 17–32.
- Kizilel, S., Garfinkel, M. R., & Opara, E. C. (2005). The Bioartificial Pancreas: Progress and Challenges. *Diabetes Technology & Therapeutics*, 7(6), 968–985.
- Ko'rösi, L., Papp, S., Csapó, E., Meynen, V., Cool, P., & Dékány, I. (2012). A short solid-state synthesis leading to titanate compounds with porous structure and nanosheet morphology. *Microporous and Mesoporous Materials*, 147(1), 53–58.
- Kriz, J., Vilk, G., Mazzuca, D. M., Toleikis, P. M., Foster, P. J., & White, D. J. G. (2012). A novel technique for the transplantation of pancreatic islets within a vascularized device into the greater omentum to achieve insulin independence. *American Journal of Surgery*, 203(6), 793–797.
- Kuo, C. K., Ma, P., Kuo, C. K., & Ma, P. X. (2001). Ionically crosslinked alginate hydrogels as scaffolds for tissue engineering : Part I . Structure , gelation rate and mechanical properties. *Biomaterials*, 22(August 2016), 511–521.
- Landeros Olvera, E. A. (2000). El panorama epidemiológico de la diabetes mellitus. *Revista Mexicana de Enfermería Cardiológica*, 8(1–4), 56–59.
- Li Loh, Q., & Choong, C. (2012). Three-dimensional Scaffolds for Tissue Engineering Applications: Role of Porosity and Pore Size. *Journal of Neurotrauma*, (65), 1–61.
- Linn, T., Erb, D., Schneider, D., Kidszun, A., Elkin, A. E., Bretzel, R. G., & Elkin, Y. M. (2003). Polymers for Induction of Revascularization in the Rat Fascial Flap: Application of Vascular Endothelial Growth Factor and Pancreatic Islet Cells. *Cell Transplantation*, 12(7), 769–778.
- Lion, M., Skoczylas, F., Lafhaj, Z., & Sersar, M. (2005). Experimental study on a mortar. Temperature effects on porosity and permeability. Residual properties or direct measurements under temperature. *Cement and Concrete Research*, 35(10), 1937–1942.
- Lipusz, D., Isztli, Á., & Gömze, L. A. (2015). Influence of Sintering Time on Properties of

- Alumina-Based Ceramic Composite. *Materials Science Forum*, 812(March 2015), 143–147.
- Liu, D. M. (1997). Fabrication of hydroxyapatite ceramic with controlled porosity. *Journal of Materials Science. Materials in Medicine*, 8, 227–232.
- Lizarbe, M. A. (2007). Sustitutivos De Tejidos: De Los Biomateriales a La Ingeniería Tisular. *Cienc.Exact.Fís.Nat. (Esp)*, 101(1), 227–249.
- Lo, W., Campbell, A. M., Jie, L., & R., S. (1995). Indentation-induced deformation and microcracking of highly textured superconducting (Bi,Pb) $2\text{Sr}_2\text{Ca}_2\text{Cu}_3\text{O}_x$ ceramic. *Jouneral of Material Research*, 10(3), 568–577.
- López Córdoba, A. F. (2012). Desarrollo de sistemas de encapsulación Compuestos para la protección de extractos antioxidantes de yerba mate. Tesis de Maestría. Universidad Nacional de la Plata.
- Majeed, A., Raed, E. I., & Saif, N. R. (2013). The effect of Sintering Time on The Properties of Ceramic Composites Reinforced By Aluminium Dept of Physics / College of Education , University of Tikrit Dept . of Mechanical Engineering / College of Engineering , University of Tikrit, 7(7), 176–184.
- Manrique, C., & Silva, D. G. (2014). Apoptosis de las células beta del páncreas durante la diabetes de tipo 1. *Revista de La Facultad de Medicina*; Vol. 54, Núm. 3 (2006); 181-190 2357-3848 0120-0011, 54(3), 181–190.
- Martín Villena, M. J., Morales Hernández, M. E., Gallardo Lara, V., & Ruiz Martínez, M. A. (2009). Técnicas de microencapsulación: Una propuesta para microencapsular probióticos. *Ars Pharmaceutica*, 50(1), 43–50.
- Maurya, D., Murayama, M., & Priya, S. (2011). Synthesis and Characterization of $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ Whiskers and their Transformation to $(1-x) \text{Na}_{0.5}\text{Bi}_{0.5}\text{TiO}_3-x\text{BaTiO}_3$ Ceramics. *Journal of the American Ceramic Society*, 94(9), 2857–2871.
- Melgarejo, J. C., Proenza, J. A., Galí, S., & Llovet, X. (2010). Técnicas de caracterización mineral y su aplicación en exploración y explotación minera. *Boletin de La Sociedad Geologica Mexicana*, 62(1), 1–23.
- Meza, J. M., Chaves, C., & Vélez, J. M. (2005). Técnicas de indentación: medición de propiedades mecánicas en cerámicas. *Dyna*, (149), 81–93.
- Miranda Hernández, J. G., Herrera Hernández, H., Refugio García, E., Rocha Rangel, E., &

- Juárez García, J. M. (2014). Compositos cerámicos base mullita/Co, Ti, Ni, Cu y ZrO₂ manufacturados por metalurgia de polvos. *Avances en Ciencias e Ingeniería* -, 5(3), 83–93.
- Montrazi, E. T. (2012). Estudo de cerâmicas porosas de alumina através da medida de tempos de relaxação via ressonância magnética nuclear. Universidade de São Paulo Instituto.
- Moreno, B., Carballo, M., Jurado, J. R., & Chinarro, E. (2009). Una revisión del uso del TiO₂ en terapias e ingeniería tisular. *Boletín de la Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 48(6), 321–328.
- Muratore Moreno, D. G., & P Rodríguez Alvarez, D. J. (2003). Biomateriales cerámicos. XVII Jornadas canarias de traumatología y cirugía ortopedica, 17(306–311), 1.
- Nafeaa, I. A., Zekry, A. F., Khalifa, M. G., Farag, A. B., El-Hussiny, N. A., & Shalabi, M. E. H. (2015). Kinetics of reaction of roasting of soda ash and ilmenite ore concentrate for formation of sodium titanates. *Science of Sintering*, 47(3), 319–329.
- Neira, A., Yáñez, D., Aguirre, P., Amar, Y., Vidal, S., & Egaña, R. (2013). Encapsulación de Biomoléculas Usando Polímeros Naturales : “ Un Nuevo Enfoque en la Entrega de Fármacos en Medicina .” *Avances en Ciencias Veterinarias*, 28(2), 31–40.
- Olvera-Granados, C. P., Leo-Amador, G. E., & Hernández-Montiel, H. L. (2008). Páncreas y células beta: mecanismos de diferenciación, morfogénesis y especificación celular endocrina. ¿Regeneración? *Boletín Médico Del Hospital Infantil de México*, 65(4), 306–324.
- Ortega Lara, W. de L. (2003). Síntesis, caracterización y aplicación de compuestos cerámicos del tipo M₂Ti₆O₁₃ (M=Lí⁺, Na⁺, K⁺) como agentes fotocatalíticos. Universidad Autónoma de Nuevo León.
- Pabón Gelves, E., Borja Ordóñez, S. M., Ordóñez Loza, J., & Ramírez Vélez, A. (2013). Síntesis y caracterización de óxidos mixtos de sílice-titania preparados por método sol-gel y tratamiento hidrotérmico. *Revista de La Escuela de Ingeniería de Antioquia*, 10(19), 123–132.
- Pacheco S., D., Rico V., J., Díaz F., J. H., & Espitia R., M. J. (2012). Estudio DFT de propiedades estructurales y electrónicas del óxido de titanio en sus fases: rutilo, anatasa y brookita. *Revista Colombiana de Materiales*, 5, 179–185.
- Parra, R. / U. N. del C. (2011). Revisión: Microencapsulación de Alimentos. *Open Journal*

- Systems, 63(2), 37055.
- Peña, J. P., Otálora, J., Martínez, D., Roa, J., & Parra, C. A. (2011). Producción y caracterización del nuevo sistema superconductor $\text{Yb}_{0.5}\text{Ho}_{0.5}\text{Ba}_2\text{Cu}_3\text{O}_{7-\delta}$. *Avances en ciencias e ingeniería*, 2(4), 89–95.
- Petruzzo, P., Pibiri, L., De Giudici, M. A., Basta, G., Calafiore, R., Falorni, A., ... Brotzu, G. (1991). Xenotransplantation of microencapsulated pancreatic islets contained in a vascular prosthesis: preliminary results. *Transplant International*, 4(4), 200–204.
- Pileggi, A., Molano, R. D., Ricordi, C., Zahr, E., Collins, J., Valdes, R., & Inverardi, L. (2006). Reversal of Diabetes by Pancreatic Islet Transplantation into a Subcutaneous, Neovascularized Device. *Transplantation*, 81(9), 1318–1324.
- Pinto Guerra, M. A. (2015). Estudio “In Vitro” de las características morfológicas de la caries dentinaria con microscopía electrónica de barrido. Universidad de Sevilla.
- Presenda Barrera, Á. (2014). Materiales cerámicos avanzados con aplicaciones odontológicas obtenidos por Sinterización de polvos mediante la técnica de microondas. Universidad Politécnica de Valencia departamento.
- Quiroz Gaitán, H. P. (2014). Preparación y estudio de las propiedades estructurales, opticas y morfológicas de nanotubos de TiO_2 para su aplicación en sensores ópticos. Universidad Nacional de Colombia, Bogotá.
- Ramírez Palma, M., Huirache Acuña, R., Espinosa Acosta, G., & Genoveva, H. P. (2010). Estado del arte del proceso sol-gel en México. *Revista Científica Multidisciplinaria y de Prospectiva de la Universidad Autónoma del Estado de México.*, 17(2), 183–188.
- Ravelingien, M., Mullens, S., Luyten, J., Meynen, V., Vinck, E., Vervaet, C., & Remon, J. P. (2009). Thermal decomposition of bioactive sodium titanate surfaces. *Applied Surface Science*, 255(23), 9539–9542.
- Reyes, O., Alberto, J., Plancarte, A., & Araceli. (2008). Bases Moleculares De Las Acciones De La Insulina*. *Revista de Educación Bioquímica*, 27(1), 9–18.
- Rivera, F. G., Expósito, C. S., & Vazquez, A. P. (1990). Biomateriales cerámicos : Síntesis y propiedades de hidroxiapatito y / 5-fosfato tricálcico, 29, 253–257.
- Rivera Pérez, D. (2013). Caracterización fisico-mecánica de un composite metal-cerámico. Universidad de Oviedo.
- Rizo Sánchez, M., & Kevin, S. R. (2016). Tesis diabetes mellitus abril 2016. Universidad

- Nacional Autónoma de Nicaragua Unan-Managua.
- Rodríguez Milián, L. M. (2007). Aceros inoxidables para implantes ortopédicos utilizados en la industria. *Sociedad Cubana de Bioingeniería*, 9(c).
- Rubio Marcos, F. (2009). Estudio de materiales cerámicos basados en el sistema (K,Na,Li)(Nb,Ta,Sb)O₃: relación entre la estructura y las propiedades eléctricas. *Universidad Autonoma de Madrid*.
- Silva, V. V., Lameiras, F. S., & Domingues, R. Z. (2001). Microstructural and mechanical study of zirconia-hydroxyapatite (ZH) composite ceramics for biomedical applications. *Composites Science and Technology*, 61(2), 301–310.
- Soria, B. (2001). Trasplante de islotes pancreáticos y de células diferenciadas a partir de células madre. *Avances Diabetología*, 17(June), 121.
- Stegall, M. D., Kim, D. Y., Larson, T. S., Stegall, M. D., Kim, D. Y., & Larson, T. S. (2001). Immunosuppression in Pancreas Transplantation. *SAGE Journals (SJ)*, 4(7).
- Štengl, V., Bakardjieva, S., Šubrt, J., Večerníková, E., Szatmary, L., Klementová, M., & Balek, V. (2006). Sodium titanate nanorods: Preparation, microstructure characterization and photocatalytic activity. *Applied Catalysis B: Environmental*, 63(1–2), 20–30.
- Sundgren, J.-E., Bodo, P., & I., L. (1986). Auger Electron Spectroscopic Studies of the Interface between Human Tissue and Implants of Titanium and Stainless Steel. *Journal of Colloid and Interface Science*, 110(1), 9–20.
- Suriñach, S., Baro, M. D., Bordas, S., & Clavaguera, N. (1992). La calorimetría diferencial de barrido y su aplicación a la Ciencia de Materiales. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 31(1), 11–17.
- Taddei, E. B., Henriques, V. A. R., Silva, C. R. M., & Cairo, C. A. A. (2004). Production of new titanium alloy for orthopedic implants. *Materials Science and Engineering C*, 24(5), 683–687.
- Tatarkiewicz, K., Hollister-Lock, J., Quickel, R. R., Colton, C. K., Bonner-Weir, S., & Weir, G. C. (1999). Reversal of Hyperglycemia in Mice After Subcutaneous Transplantation of Macroencapsulated Islets. *Transplantation*, 67(5), 665–671.
- Téllez Jurado, L. (2008). Síntesis por vía Sol-Gel y caracterización de la estructura y microestructura de 3CaO-2SiO₂ para su uso como biomaterial. *Instituto Politécnico Nacional*.

- Varela, J. A., Whittemore, O. J., & Longo, E. (1990). Pore size evolution during sintering of ceramic oxides. *Ceramics International*, 16(3), 177–189.
- Vélez Orrego, O. (2009). Diabetes Mellitus Tipo 1 En La Edad Pediátrica: Abordaje Integral. *Pediatría Endocrinóloga*, 7(3), 12.
- Villora, J. M., Callejas, P., & Barba, M. F. (2002). Métodos de síntesis y comportamiento térmico del Hidroxiapatito. *Boletín de La Sociedad Española de Cerámica y Vidrio*, 41(5), 443–450.
- Vlasov, A. S., & Karabanova, T. A. (1993). Ceramics and Medicine. *Glass and Ceramic*, 50(9–10), 398–401.
- Vos, P. De, Hamel, a F., & Tatrakiewicz, K. (2002). Considerations for successful transplantation of encapsulated pancreatic islets. *Diabetologia*, 45, 159–173.
- Wang, C. X., Zhou, X., & Wang, M. (2004). Influence of sintering temperatures on hardness and Young's modulus of tricalcium phosphate bioceramic by nanoindentation technique. *Materials Characterization*, 52(4–5), 301–307.
- Wang, H., Liu, X., Chen, F., Meng, G., & Sorensen, O. T. (1998). Kinetics and Mechanism of a Sintering Process for Macroporous Alumina Ceramics by Extrusion. *Journal of the American Ceramic Society*, 81(3), 781–784.
- Wen, C. E., Xu, W., Hu, W. Y., & Hodgson, P. D. (2007). Hydroxyapatite/titania sol-gel coatings on titanium-zirconium alloy for biomedical applications. *Acta Biomaterialia*, 3(3 SPEC. ISS.), 403–410.
- Xu, C.-Y., Wu, J., Zhang, P., Hu, S.-P., Cui, J.-X., Wang, Z.-Q., ... Zhen, L. (2013). Molten salt synthesis of $\text{Na}_2\text{Ti}_3\text{O}_7$ and $\text{Na}_2\text{Ti}_6\text{O}_{13}$ one-dimensional nanostructures and their photocatalytic and humidity sensing properties. *CrystEngComm*, 15(17), 3448.
- Yañez Fregonara, N. (2014). Sinterización de la aleación TZM a partir de polvos obtenidos por molienda reactiva. Universidad de Chile.
- Zambrano González, M. (2007). Revista de la Escuela de Medicina “Dr. José Sierra Flores” 2008-2. Revista de la escuela de medicina “Dr. José Sierra Flores” Universidad del Noreste, 21(2), 1–24.
- Zárate, R. A., Fuentes, S., Wiff, J. P., Fuenzalida, V. M., & Cabrera, A. L. (2007). Chemical composition and phase identification of sodium titanate nanostructures grown from titania by hydrothermal processing. *Journal of Physics and Chemistry of Solids*, 68(4), 628–637.

- Zhang, X. Y., Zhang, Y. J., Gong, H. Y., & Song, Y. N. (2012). Preparation and Characterization of Sodium Hexatitanate Whiskers. *Advanced Materials Research*, 602–604, 1339–1343.
- Zhao, L., Chang, J., & Zhai, W. (2005). Effect of crystallographic phases of TiO_2 on hepatocyte attachment, proliferation and morphology. *Journal of Biomaterials Applications*, 19(3),