

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 819 280**

51 Int. Cl.:

**B22F 3/11** (2006.01)

**A61L 27/06** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.03.2015 PCT/EP2015/056253**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.10.2015 WO15144702**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.03.2015 E 15711547 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.06.2020 EP 3122497**

54 Título: **Procedimiento de fabricación de un material metálico poroso para aplicaciones biomédicas**

30 Prioridad:

**24.03.2014 ES 201430408**

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

**15.04.2021**

73 Titular/es:

**ALEACIONES DE METALES SINTERIZADOS, S.A.  
(100.0%)**

**Ctra. Laurea Miro, 388  
08980 Sant Feliu De Llobregat Barcelona, ES**

72 Inventor/es:

**CALERO MARTÍNEZ, JOSE, ANTONIO y  
GIL MUR, FRANCISCO, JAVIER**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 819 280 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Procedimiento de fabricación de un material metálico poroso para aplicaciones biomédicas

**Campo de la técnica**

5 La presente invención se refiere a un material metálico poroso para determinadas aplicaciones biomédicas. En particular, la invención comprende un procedimiento de fabricación y de aleación de titanio con propiedades de osteointegración y adsorción mejoradas.

**Estado de la técnica**

10 Uno de los grandes problemas de la selección de materiales metálicos para aplicaciones biomédicas de artroplastia es la necesidad de combinar dos características funcionales, tales como la osteointegración y la semejanza con la rigidez del hueso humano, todo esto bajo la premisa inicial de formar un material capaz de soportar las cargas dinámicas durante el uso.

15 El titanio tiene tres grandes beneficios: su gran biocompatibilidad, su reducido módulo de rigidez (de 110 GPa, en comparación con los 210 GPa de los aceros sanitarios convencionales) y su compatibilidad con técnicas de diagnóstico y evaluación, tales como TAC o RMN. Todo esto hace que el titanio o sus aleaciones sean los materiales metálicos más adecuados para la fabricación de cualquier prótesis o implante que se deba colocar en el interior del cuerpo humano.

El material de forja mecanizado en la forma diseñada por especialistas se usa cuando se forma el material metálico para la fabricación de estas prótesis, manteniéndose las propiedades mecánicas mencionadas anteriormente.

20 Sin embargo, aunque estas propiedades son mejores que aquellas de cualquier acero o material de CrCo en el mercado, estas no son suficientes para mejorar dos aspectos básicos, es decir, la reabsorción ósea y la osteointegración. El primero de estos aspectos está íntimamente relacionado con la diferencia entre el módulo de rigidez del hueso (de 0,5 a 30 GPa) y el módulo de la prótesis metálica. A medida que ambos valores se acercan uno al otro, la prótesis actúa funcionalmente como hueso y la reabsorción del mismo se reduce, mejorando la duración del implante y, por lo tanto, la calidad de vida del paciente. La manera más sencilla de reducir el módulo sin modificar el material es mediante el aumento de la porosidad del sistema y la tecnología que genera materiales porosos por antonomasia es la tecnología de la metalurgia de polvos.

25 El segundo aspecto del presente material para prótesis susceptible de mejora es la osteointegración. Las prótesis no cementadas se usan cada vez más para reducir el impacto del propio anclaje no solo en la cavidad perforada, sino en la evaluación de los riesgos de la rotura del cemento fraguado. El uso de prótesis no cementadas implica el desarrollo de sistemas propios de anclaje y la aplicación de recubrimientos de cerámicas o materiales metálicos biocompatibles usando tecnologías de pulverización térmica o la deposición de microesferas mediante el encolado a pequeña escala artesanal y la resinterización de las mismas es la más ampliamente usada hoy en día. Ambos tipos de sistemas tienen varios inconvenientes. La pulverización térmica genera una superficie rugosa, pero no existe ninguna intercomunicación real y en profundidad de esta rugosidad de superficie, por lo que el tejido óseo únicamente se 'agarra' a las cavidades y crestas de la orografía generada. A su vez, el depósito de microesferas conlleva el riesgo intrínseco del desacoplamiento de algunas de estas microesferas con el consiguiente riesgo para la salud del paciente, dado el pequeño número de puntos de soldadura que tienen dichas microesferas a sinterizar. Además, en este último caso, ha habido diversos problemas de fractura de la prótesis cuando estaba en servicio debido a la fatiga. El acoplamiento soldado de la esfera al troquel genera bordes afilados que son puntos con tensiones aumentadas.

30 El procesamiento del material y las aleaciones de titanio a través de la metalurgia de polvos para la obtención del material poroso se conoce en el estado de la técnica. El uso de agentes espaciadores que se retiran en alguno de los procesos de la ruta de producción a seguir es lo que ha acarreado el mayor éxito y parece ser lo que se industrializará más pronto.

45 El uso de un espaciador condiciona el tamaño del poro que se genera en la pieza una vez que se retira el espaciador. Sin embargo, la existencia del macroporo no conlleva necesariamente la existencia de canales que tengan tamaños similares al macroporo para el crecimiento de capilares sanguíneos hacia el interior del material poroso.

50 El proceso de la metalurgia de polvos permite compactar polvos de titanio y/o aleaciones de titanio con un tamaño de grano medio de 300 micrómetros a tamaños menores de 25 micrómetros. Este proceso seguido de una sinterización adecuada permite la obtención de materiales de titanio formados con densidades que varían entre el 85 % y el 98 % del sólido, debido a la contracción significativa observada durante la sinterización. Dada la estructura de grano fino, las propiedades mecánicas se encuentran en torno a los mismos valores que el material sólido, cuando se sinterizan las piezas en condiciones de alto vacío.

55 Las tensiones se transmiten al hueso a través de la prótesis, por tanto, la prótesis debe tener un módulo de

elasticidad lo más similar posible al del hueso para la adecuada transferencia de cargas al mismo y evitar la denominada osteopenia mecánica que provoca la reabsorción ósea debido a la falta de tensión aplicada al hueso. Por lo tanto, el módulo de elasticidad de la superficie es de poca importancia si la prótesis en su conjunto no tiene un módulo similar al hueso. Si se trabaja con polvo fino, la transmisión de la carga durante la compactación uniaxial del polvo de metal genera gradientes de densidad que, durante la sinterización en alto vacío, implican distorsiones de la forma inicial prensada. Esto es un inconveniente significativo porque implica un proceso de mecanizado a una forma final que no es posible hacer después de la fase de sinterización porque la porosidad de la superficie se cierra y evita la osteointegración. La existencia de distorsiones en la sinterización y, particularmente, la existencia de una 'capa exterior' de polvo laminado sobre la superficie lateral de la pieza, debido a la fricción existente durante la extracción del molde, ha conducido a la decisión de realizar un mecanizado en verde con el fin de abrir la porosidad y buscar las dimensiones más adecuadas para la obtención de las formas y mediciones finales después de la sinterización. Resulta necesaria una determinada resistencia del material para el mecanizado en verde, para lo que algunas referencias y patentes (por ejemplo, el documento US7674426B2) describen el uso de una compactación isostática en frío. Todo esto hace que el sistema sea más caro y, además, dado que estos procesos se realizan con polvo fino de titanio o aleaciones de titanio, la interconexión final entre dichos poros no supera los 10 micrómetros, por lo que la vascularización y el crecimiento óseo eficaz en el interior del sistema poroso queda en entredicho.

Cuando se implanta un material en el organismo, se produce una reacción inmunitaria a un cuerpo extraño, que provoca que el implante se envuelva y encapsule en tejido fibroso y se aisle del tejido circundante. En determinadas aplicaciones, este aislamiento no es de interés porque este no permitiría el acoplamiento del hueso al implante y este último no realizaría las funciones para las que se ha diseñado. A fin de evitar lo anterior, resulta necesario convertir la superficie del implante en una superficie bioactiva, es decir, que sea capaz de acoplarse al tejido óseo adyacente o recubrir la superficie con un material más similar al hueso, tal como la hidroxiapatita. Esta hidroxiapatita normalmente tiene un carácter amorfo o baja cristalinidad, lo que implica unas velocidades de disolución en medio sanguíneo muy rápidas, generando problemas de inestabilidad de prótesis que acaban con operaciones de reemplazo de las mismas, así como una menor o nula osteointegración.

El documento WO 2013/086504 A1 desvela un procedimiento de fabricación de conjuntos de metales porosos.

El documento WO 03013396 A1 desvela un implante quirúrgico que comprende una región de núcleo y una región de superficie porosa que se extiende sobre al menos parte de dicha región de núcleo.

El documento CN101049516 A desvela un cuerpo incrustado en titanio poroso de uso médico biológico y un procedimiento de preparación.

Otra técnica anterior es: POPA C Y COL., "Titanium-hydroxyapatite porous structures for endosseous applications", JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE, KLUWER ACADEMIC PUBLISHERS, BO, (20051201), vol. 16, n.º 12, doi:10.1007/S10856-005-4724-5, ISSN 1573-4838, páginas 1165 - 1171, XP019212123, página 1166 - página 1167 y GLADIUS LEWIS, "Properties of open-cell porous metals and alloys for orthopaedic applications", JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE, (20131013), vol. 24, n.º 10, doi:10.1007/s10856-013-4998-y, ISSN 0957-4530, páginas 2293 - 2325, XP055184842, página 2293 - página 2296 y página 2299 - página 2300.

### **Objeto de la invención**

A fin de resolver los problemas mencionados, el procedimiento de la invención propone el uso de un polvo de titanio con propiedades específicas y la mezcla del mismo con una sal de un tamaño específico y también a una proporción específica. Más específicamente, la invención propone un procedimiento de obtención de una pieza de titanio poroso de acuerdo con la reivindicación 1.

Estas características dan como resultado una interconexión entre los poros de más de 150 micrómetros y, junto con la naturaleza biocompatible del material basado en titanio, hacen que el producto sea muy adecuado para la mejora de la osteointegración del material, manteniendo al mismo tiempo una resistencia a la fatiga adecuada.

### **Breve descripción de los dibujos**

Con el fin de ayudar a una mejor comprensión de las características de la invención de acuerdo con una realización práctica preferente de la misma, se adjunta un conjunto de dibujos a la siguiente descripción, dibujos en los que se ha representado lo siguiente con un carácter ilustrativo:

la Figura 1a es una imagen de microscopía electrónica del polvo de titanio irregular usado para la invención con un tamaño medio de 200 micrómetros.

La Figura 1b es una imagen de una microestructura de una pieza producida de acuerdo con la invención en la que se puede observar el tamaño de poro y la interconexión de más de 150 micrómetros entre los poros.

La Figura 2a es una gráfica que muestra el comportamiento de fractura por compresión de una pieza producida de acuerdo con el procedimiento de la invención.

La Figura 2b es una gráfica que muestra el comportamiento de fatiga en condiciones de servicio de un cajetín intersomático fabricado de acuerdo con el procedimiento de la invención.

La Figura 3 representa el tamaño de la porosidad con respecto al logaritmo del volumen medio que puede ser ocupado por un material (intrusión) para una estructura fabricada de acuerdo con el procedimiento reivindicado.

La Figura 4 es una fotografía que muestra la alta cristalinidad de una pieza producida de acuerdo con la invención.

5 La Figura 5 es una fotografía de la morfología de las células osteoblásticas sobre la superficie del material poroso.

### **Descripción detallada de la invención**

10 Un aspecto general de la invención parte de polvo de titanio puro con una distribución de tamaño de partícula entre 45 y 300 micrómetros, con más del 90 % de las partículas entre los 75 y los 250 micrómetros y un tamaño medio de 200 micrómetros. El caudal de dicho polvo es de 93 s, su densidad aparente de 1,0 g/cm<sup>3</sup> y su densidad de compactación es de 1,25 g/cm<sup>3</sup>.

15 El caudal del material se calcula de acuerdo con la norma ISO 4490, la densidad aparente se calcula de acuerdo con la ISO 3923/1 y la densidad de compactación se calcula de acuerdo con la ISO 3953. Una densidad aparente del 22 % de la densidad del material sólido (de 1,0 g/cm<sup>3</sup>, con respecto a la densidad del titanio sólido de 4,51 g/cm<sup>3</sup>) indica la existencia de una superficie de polvo altamente irregular que, junto con el tamaño de partícula medio de 200 micrómetros y el tamaño de sal de 300 micrómetros a 600 micrómetros, hace que sea factible conseguir tamaños de interconexión entre los poros mayores de 150 micrómetros usando un proceso de prensado y sinterización.

20 El titanio, a una proporción del 34 % en peso, se mezcla con NaCl de entre 300 y 600 micrómetros y al 50 % y 80 % en peso, añadiéndose un aglutinante a una proporción de al menos el 15 % al 100 %. Posteriormente, con el fin de retirar el aglutinante y la sal, se somete al material a un proceso térmico, seguido de un continuo enjuague en agua bidestilada y, después de la compactación del material entre 200 y 400 MPa, preferentemente 300 MPa, este se sinteriza a una temperatura de entre 1.200 °C y 1.400 °C (preferentemente de 1.300 °C) y a una presión menor de 4·10<sup>-5</sup> kPa. Con estos parámetros, se logran una porosidad y longitud adecuadas entre los poros, además de una resistencia y homogeneidad adecuadas.

25 Tal como se observa en la Figura 1a, el polvo de titanio tiene una morfometría irregular y un tamaño mayor de 150 micrómetros.

Tal como se puede observar en la Figura 1b, la estructura del material desarrollado está completamente interconectada con tamaños de interconexión mayores de 150 micrómetros.

30 La Figura 3 muestra el resultado representado de la porosimetría de mercurio. En una estructura porosa intercomunicada, tal como es este caso, el valor de máxima intensidad más recurrente es el tamaño del canal de intercomunicación entre los poros. Por lo tanto, el segundo pico más intenso representa el tamaño de la porosidad interconectada, que es mayor de 150 micrómetros. El primer pico representa todas las porosidades internas de menos de 10 micrómetros que se encuentran en el interior del material y que tendrán una función biológica específica durante el proceso de osteointegración, actuando como almacenamiento de 'alimentos' para dicho crecimiento celular.

35 Con el fin de convertir la superficie de titanio en una superficie bioactiva, la capa pasiva de óxido de titanio (TiO<sub>2</sub>), que se produce de manera espontánea en titanio y sus aleaciones, de la superficie del implante se hace reaccionar con una solución de hidróxido de sodio (NaOH) 5 M básica. El TiO<sub>2</sub> se disuelve parcialmente durante el tratamiento con NaOH para formar una solución alcalina como resultado del ataque corrosivo de los grupos hidroxilo (OH<sup>-</sup>) de la solución. Como resultado, se forma sobre la superficie una capa de gel de titanato de sodio (Na<sub>2</sub>TiO<sub>3</sub>). A continuación, se neutraliza la reacción básica por medio de H<sub>2</sub>O a una temperatura de 60 °C durante 24 horas. Posteriormente, se realiza un tratamiento térmico a 600 °C durante 1 hora para deshidratar, densificar y aumentar la adhesión al sustrato de esta capa de gel de titanato de sodio. De este modo, se forma una capa de Na<sub>2</sub>TiO<sub>3</sub> estable y parcialmente cristalina que promueve la bioactividad y mejora las propiedades de superficie.

### **Ejemplo. Cajetín intersomático:**

Se usó polvo de titanio puro de calidad 2 con una distribución de tamaño de partícula entre 45 y 300 micrómetros y un tamaño de partícula medio de 200 micrómetros. Se introdujo el 65 % en volumen de NaCl con un tamaño comprendido entre 300-600 micrómetros. A la mezcla final, se añadió etilen glicol al 15 %. Este se mezcló en un mezclador de doble cono durante 10 minutos. La mezcla húmeda se introdujo en el troquel con la geometría final. El troquel se sobredimensionó un 8 % debido a la contracción homogénea del material durante la sinterización. El prensado uniaxial se realiza a 300 MPa en una prensa hidráulica y el exceso de aglutinante actúa para facilitar la distribución homogénea de la presión durante su expulsión del troquel. Debido a este efecto, la transmisión de la presión de compactación es muy homogénea, por lo que la densidad en verde del material compactado es igualmente homogénea y no provoca distorsiones debido a la diferencia de contracción en la pieza final sinterizada. Las piezas prensadas con titanio y sal se hacen pasar a través de un horno a 200 °C durante 6 horas para retirar los residuos de etilen glicol (la temperatura de evaporación del etilen glicol es cercana a los 190 °C). A 200 °C, no hay riesgo de que se incorpore oxígeno a la estructura de titanio, por lo que se minimizan las posibles contaminaciones

con dicho elemento. Posteriormente, se realiza un proceso cíclico de baños para retirar el espaciador hasta que la conductividad iónica se estabiliza en valores que son muy pequeños o similares a aquellos del agua destilada usada como disolvente. Dicho lavado se realiza mediante la aplicación de vacío para acelerar el proceso de disolución de la sal. Una vez que se ha retirado la sal de la pieza, esta se manipula de manera adecuada y se deja reposar durante 4 horas a 120 °C en un horno de aire para que se seque por completo.

Posteriormente, se sinteriza en un horno de alto vacío ( $<4 \cdot 10^{-5}$  kPa) a 1.200 °C-1.400 °C, preferentemente 1.300 °C, durante 4 horas. Una vez sinterizadas, las muestras se mecanizan, redondeando los bordes y reduciendo la posibilidad de desacoplamiento de partículas. Finalmente, se realizan procesos cíclicos de lavado en agua destilada, alcohol y acetona, todos ellos en ultrasonidos, para limpiar de manera adecuada las piezas.

Se realizaron ensayos de compresión en las muestras tratadas y sin tratar, cuyos resultados no permitieron la observación de diferencias significativas en términos de límite elástico, carga a la fractura o alargamiento a la fractura. No obstante, se observó una determinada tendencia hacia el aumento del módulo de elasticidad del material, cuando se realizaba el tratamiento térmico de bioactividad. Los valores de resistencia a la compresión mecánica y de módulo de elasticidad (10 GPa), así como el buen comportamiento de fatiga de las mismas, permiten garantizar un buen comportamiento mecánico de este tipo de material poroso para las aplicaciones de cajetines intersomáticos para la columna vertebral y abre la posibilidad a otras muchas aplicaciones para el reemplazo de tejido duro. Las Figuras 2a y 2b muestran un buen comportamiento de compresión con una flexión monotónica y fatiga, simulando el funcionamiento de la columna vertebral. En estos ensayos mecánicos, los valores de vida infinita superan los 350 kg durante la vida del servicio y no hay ningún tipo de desacoplamiento de partículas.

Con el fin de evaluar la capacidad del material implantado para formar una capa de apatita sobre la superficie del mismo, se realizó un ensayo *in vitro* con una muestra fabricada de acuerdo con el procedimiento de la invención, siguiendo las directrices de la norma internacional ISO 23317 (Implantes para cirugía - Evaluación *in vitro* de apatita - capacidad de formación de materiales de implante). Este ensayo consiste en sumergir el material en una solución con una concentración iónica, un pH y una temperatura casi iguales a los del plasma en sangre, que se denomina fluido corporal simulado o SBF, por sus siglas en inglés.

La evaluación de bioactividad por medio del SBF se evalúa de acuerdo con la formación de apatita sobre la superficie debido al intercambio iónico que se genera entre el SBF y la superficie tratada química y térmicamente.

Cuando el titanio tratado termo-químicamente está inmerso en SBF, los iones  $\text{Na}^+$  del  $\text{Na}_2\text{TiO}_3$  se intercambian con los iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  del medio acuoso y se forman grupos Ti-OH sobre la superficie de metal. Los grupos Ti-OH que se forman sobre la superficie se combinan con los iones de calcio  $\text{Ca}^{2+}$  del SBF para formar titanato de calcio amorfo ( $\text{CaTiO}_3$ ). Los grupos Ti-OH sobre la superficie de Ti están cargados eléctricamente y provocan que los iones  $\text{Ca}^{2+}$  precipiten sobre la superficie con el fin de combinarse con los mismos.

Parte de los iones de calcio se hace reaccionar con los fosfatos  $\text{HPO}_4^{2-}$  del SBF para formar fosfato de calcio (CaP) sobre la superficie del implante. La liberación de los iones de sodio  $\text{Na}^+$ , junto con los iones  $\text{H}_3\text{O}^+$  del SBF, da como resultado un aumento del pH de la solución. Esto produce, a su vez, una mayor actividad iónica de CaP que provoca una deposición rápida de apatita sobre la superficie de titanio.

Después del tratamiento termo-químico, las muestras ofrecen una microestructura, tal como la que se observa en la Figura 4. Se puede observar que el titanato de sodio recubre toda la superficie e incluso la porosidad porque el tratamiento penetra en toda la superficie del implante, dado que este es un tratamiento en líquido. Se puede observar una alta cristalinidad y se garantiza el acoplamiento con el implante porque este no es un recubrimiento, sino un proceso de cristalización basado en titanio. Esto garantiza la inhibición de la posible filtración bacteriana, tal como se producía en los implantes con recubrimientos bioactivos, porque había unos pocos micrómetros entre la capa y el sustrato que usaban las bacterias y los microorganismos para formar colonias.

Las muestras tratadas con diferentes cantidades de la solución básica y, posteriormente, por medio del tratamiento térmico se sumergieron en SBF durante 10 días para determinar la bioactividad de la superficie, tal como se indica en la norma ISO 23317. La estructura cristalina de la apatita formada se pudo confirmar tras la inmersión. Resulta muy importante que la apatita sea cristalina. En los implantes recubiertos con hidroxiapatita por plasma, se hizo que la apatita fuera, en gran parte, amorfa. Esto produjo una disolución muy rápida de la capa de apatita con el medio fisiológico y el implante y el hueso permanecieron separados en tal distancia que no se produjo la osteointegración. En este caso, la apatita es completamente cristalina y su disolución es mucho más lenta que la de la apatita amorfa, que es óptima para los procesos de osteointegración.

Basándose en los valores de absorbancia obtenidos en osteoblastos SAOS-2 después de 24 horas de incubación y 10 minutos de desarrollo con el reactivo de LDH, se puede afirmar que:

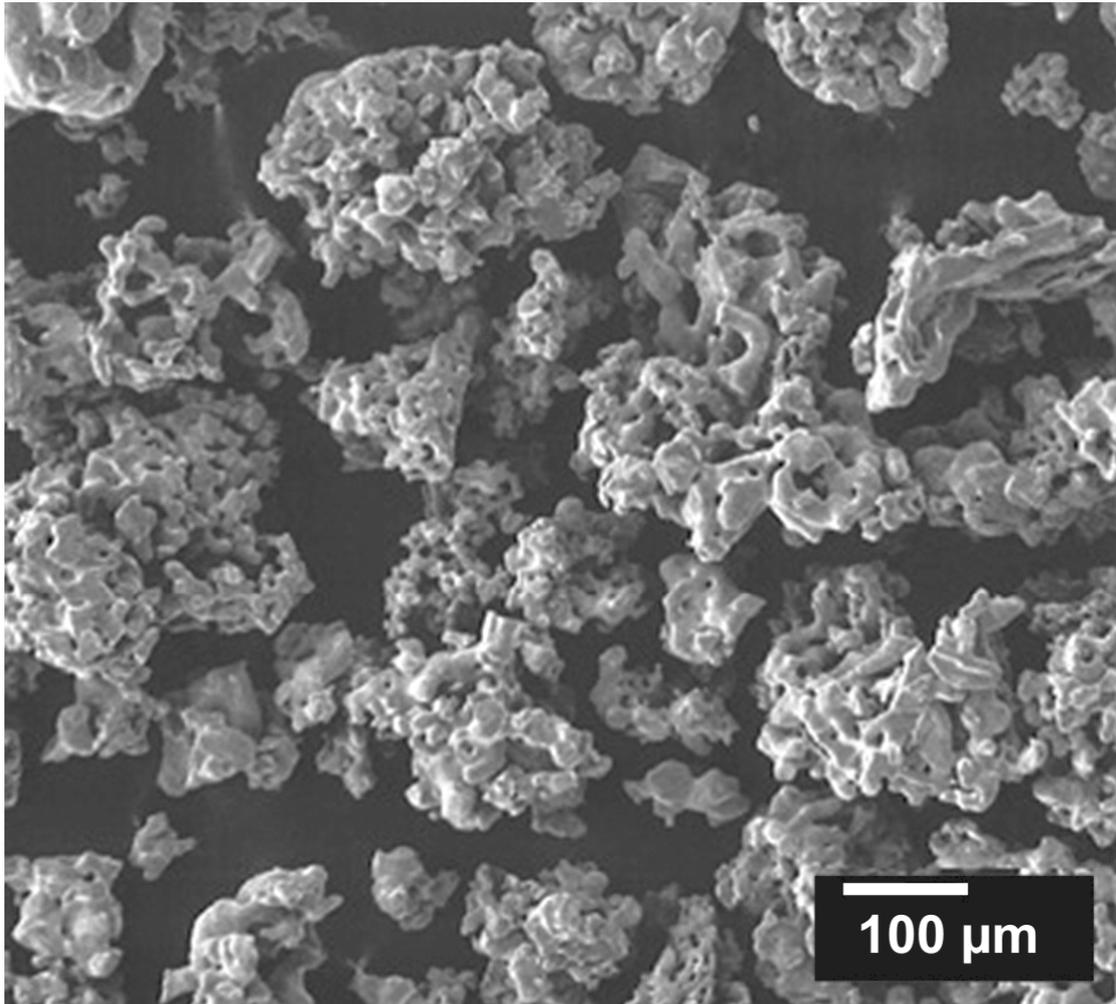
- no se han observado efectos citotóxicos relevantes debido a la exposición indirecta de las células SAOS-2 a 5 concentraciones de los extractos obtenidos de las muestras analizadas.
- En todas las muestras, el valor de absorbancia con respecto al control negativo está por encima del 75 %, por lo que se encuentra dentro de los valores permitidos en los que la citotoxicidad se puede considerar no existente.

5 Se observó un aumento de la proliferación entre los días 1 y 14 debido a que las células no habían empezado a diferenciarse y proliferar. Posteriormente, se observó un determinado descenso de la proliferación debido, casi con toda seguridad, al aumento de la diferenciación celular después de 14 días de incubación. Todo este comportamiento es normal en tales células. La actividad de la ALP también aumentó después de 7 días, lo que indicaba la diferenciación celular. La ALP es un indicador del inicio de la diferenciación y se considera normal una caída en la actividad de la fosfatasa después de 14 días de cultivo, tras un aumento en la actividad después de 7 días de incubación. Este fenómeno se encuentra altamente tipificado en la literatura científica como típico proceso de diferenciación celular temprana. A medida que aumenta el tiempo de cultivo, también aumenta el número de células y el grado de penetración de las mismas en el material. Las imágenes de las muestras incubadas durante 10 días ya muestran un grado de penetración total en el interior de la muestra, lo que equivaldría a la mitad del espesor del componente.

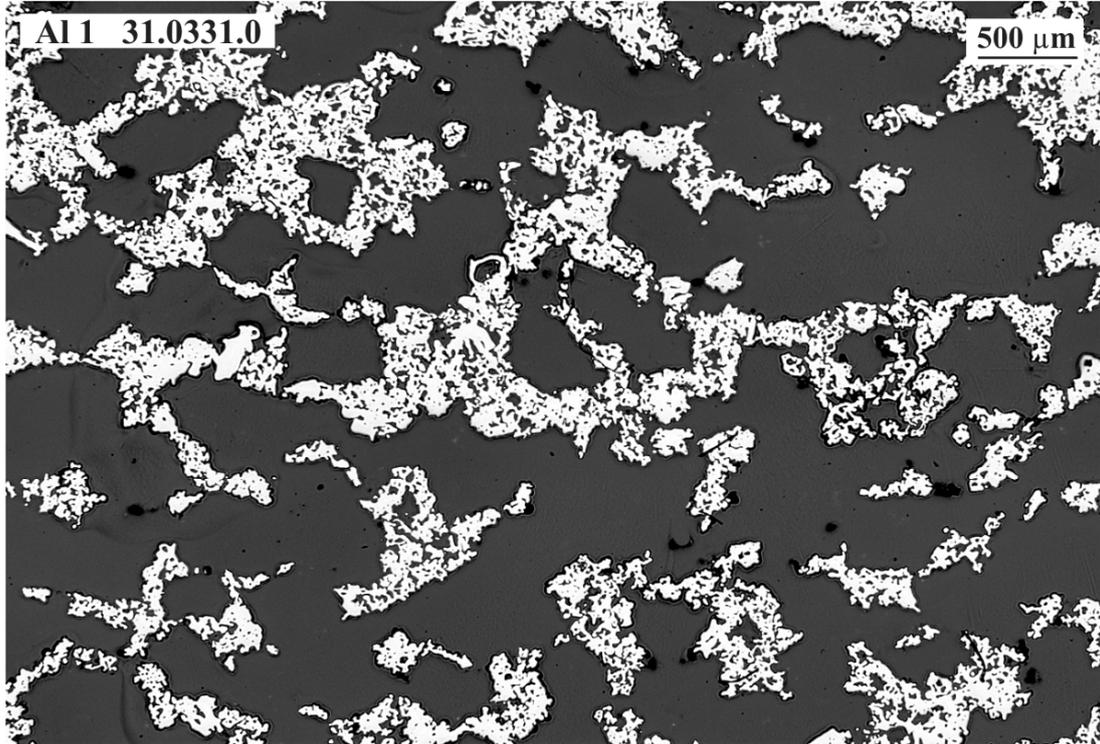
15 La Figura 5 muestra la morfología de las células osteoblásticas sobre la superficie del material poroso de AMES con un grado de puntos focales muy alto, lo que garantiza la buena adhesión y salud de las células, tal como muestran los niveles de osteocalcina hallados. La adhesión, proliferación y diferenciación contrastadas con los niveles altos de osteocalcina y expresión génica garantizan la aceleración de la osteointegración.

**REIVINDICACIONES**

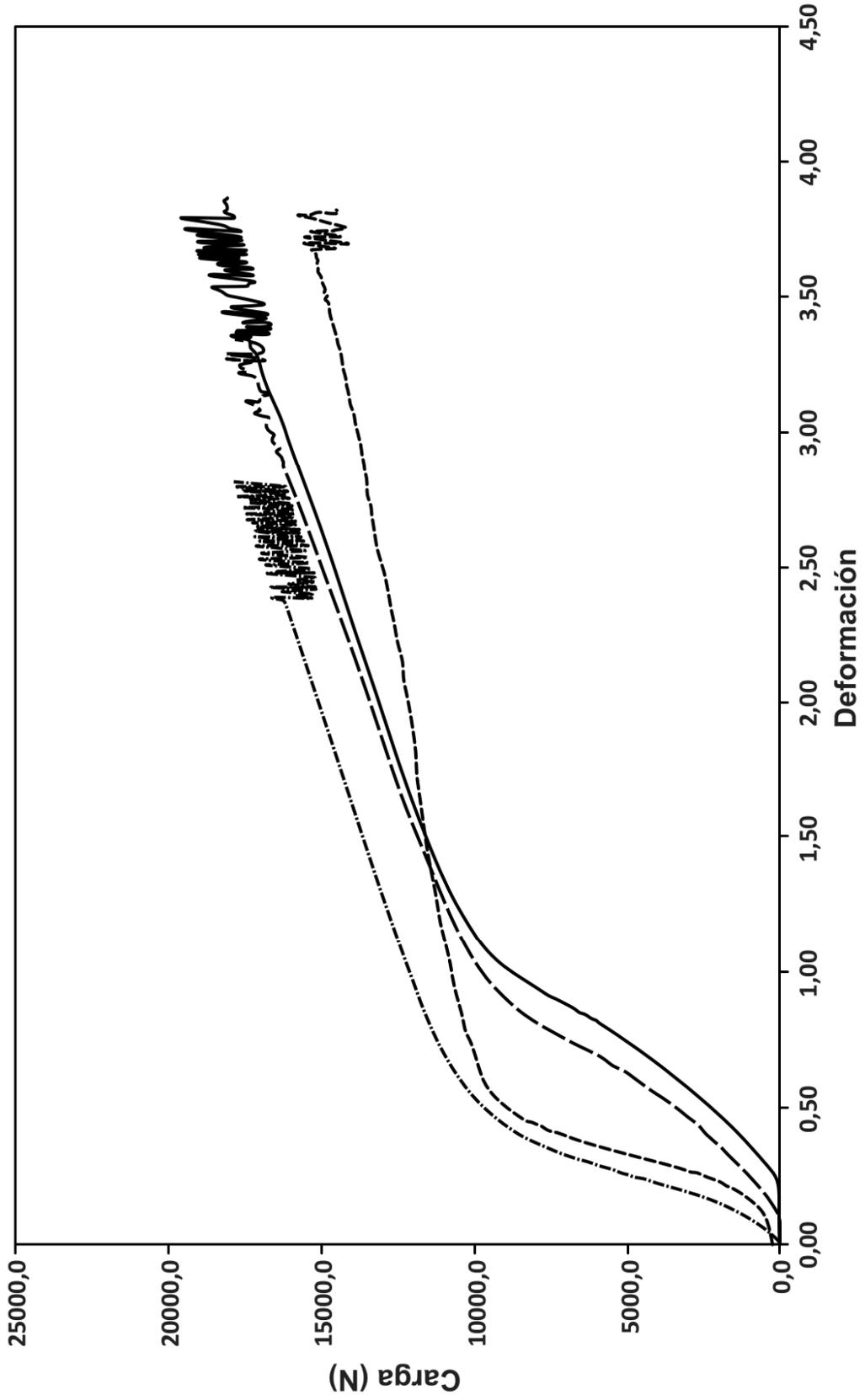
- 5 1. Procedimiento de obtención de una pieza de titanio poroso, **caracterizado porque** el polvo de titanio de partida es de pureza de calidad 2, con un tamaño de partícula medio de 200 micrómetros, un caudal de 93 s calculado de acuerdo con la norma ISO 4490, una densidad aparente de  $1,0 \text{ g/cm}^3$  calculada de acuerdo con la norma ISO 3923/1, y dicho polvo se mezcla a una proporción del 34 % de titanio en peso con NaCl con un tamaño de partícula entre 300 y 600 micrómetros y al menos el 50 % en peso de NaCl y, además, **caracterizado porque** este comprende las siguientes etapas:
- 10 i) añadir un aglutinante a una proporción de al menos el 15 %;  
ii) compactar el material resultante entre 200-400 MPa;  
iii) retirar el aglutinante y la sal por medio de un proceso térmico, seguido de un enjuague continuo en agua bidestilada;  
iv) sinterizar a una temperatura entre  $1.200 \text{ }^\circ\text{C}$  y  $1.400 \text{ }^\circ\text{C}$  y a una presión menor de  $4 \cdot 10^{-5} \text{ kPa}$ ;  
v) mecanizar la superficie de la pieza.
- 15 2. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, **caracterizado porque** la pieza se introduce en una solución básica de hidróxido de sodio (NaOH) 5 M después de la Etapa v).
3. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2, **caracterizado porque** el aglutinante es etilen glicol.
- 20 4. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 2-3, **caracterizado porque** la Etapa i) se realiza en una mezcladora de doble cono y la Etapa iii) se realiza por medio de la introducción de la mezcla húmeda en un troquel y el posterior prensado uniaxial.
5. Procedimiento de acuerdo con la reivindicación 4, **caracterizado porque** el prensado uniaxial se realiza en una prensa hidráulica.



**FIG. 1a**



**FIG. 1b**



**FIG. 2a**

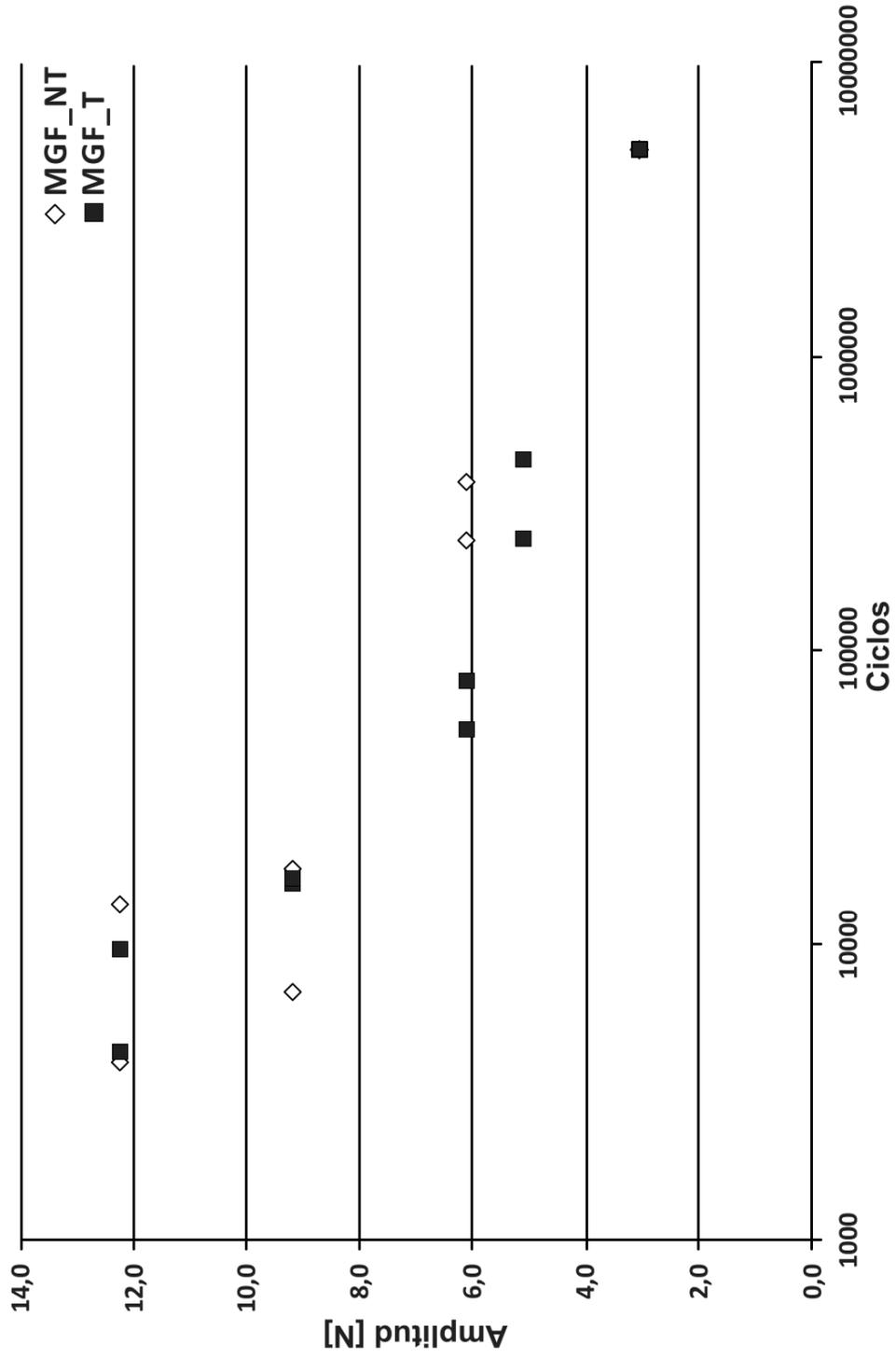
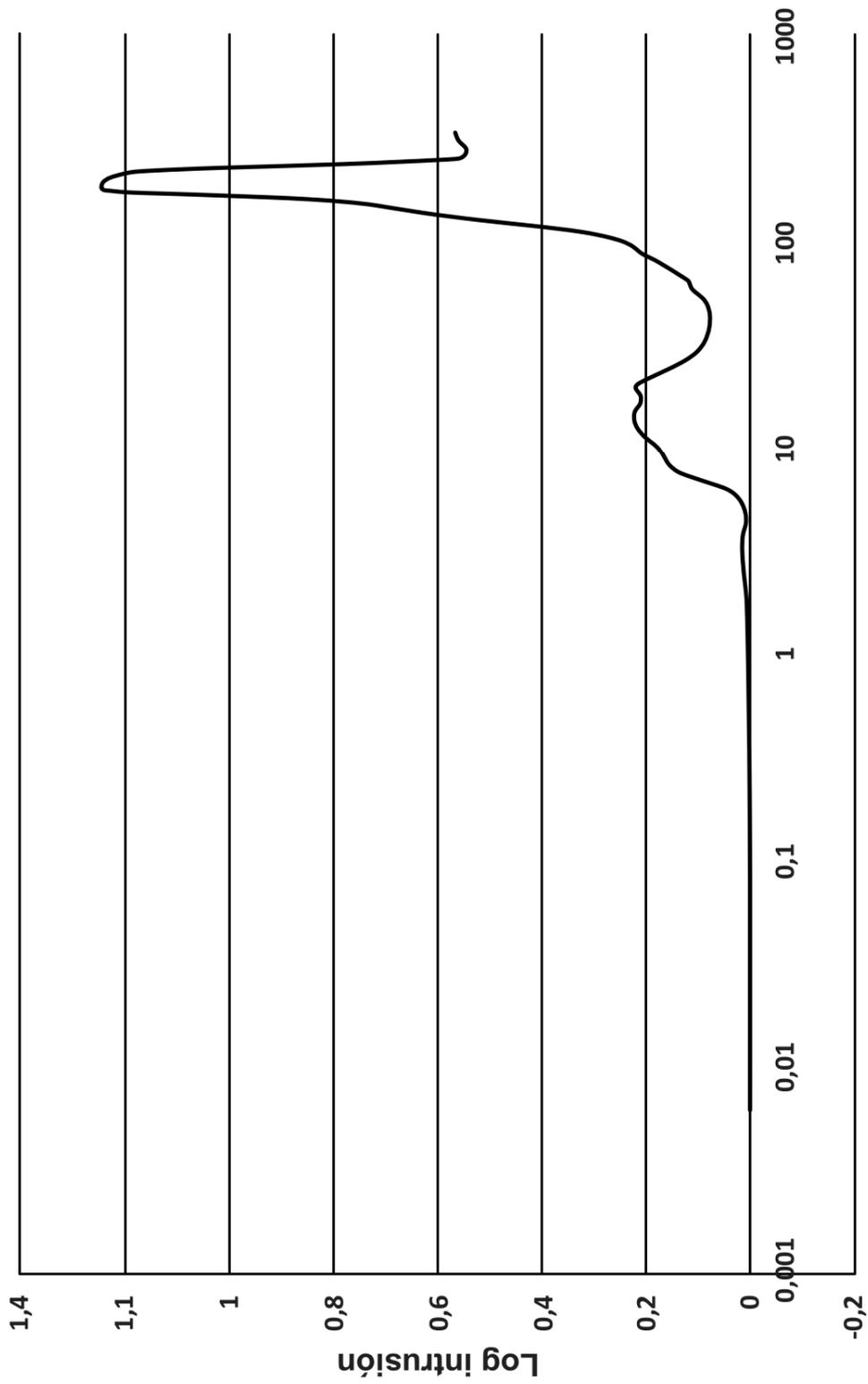
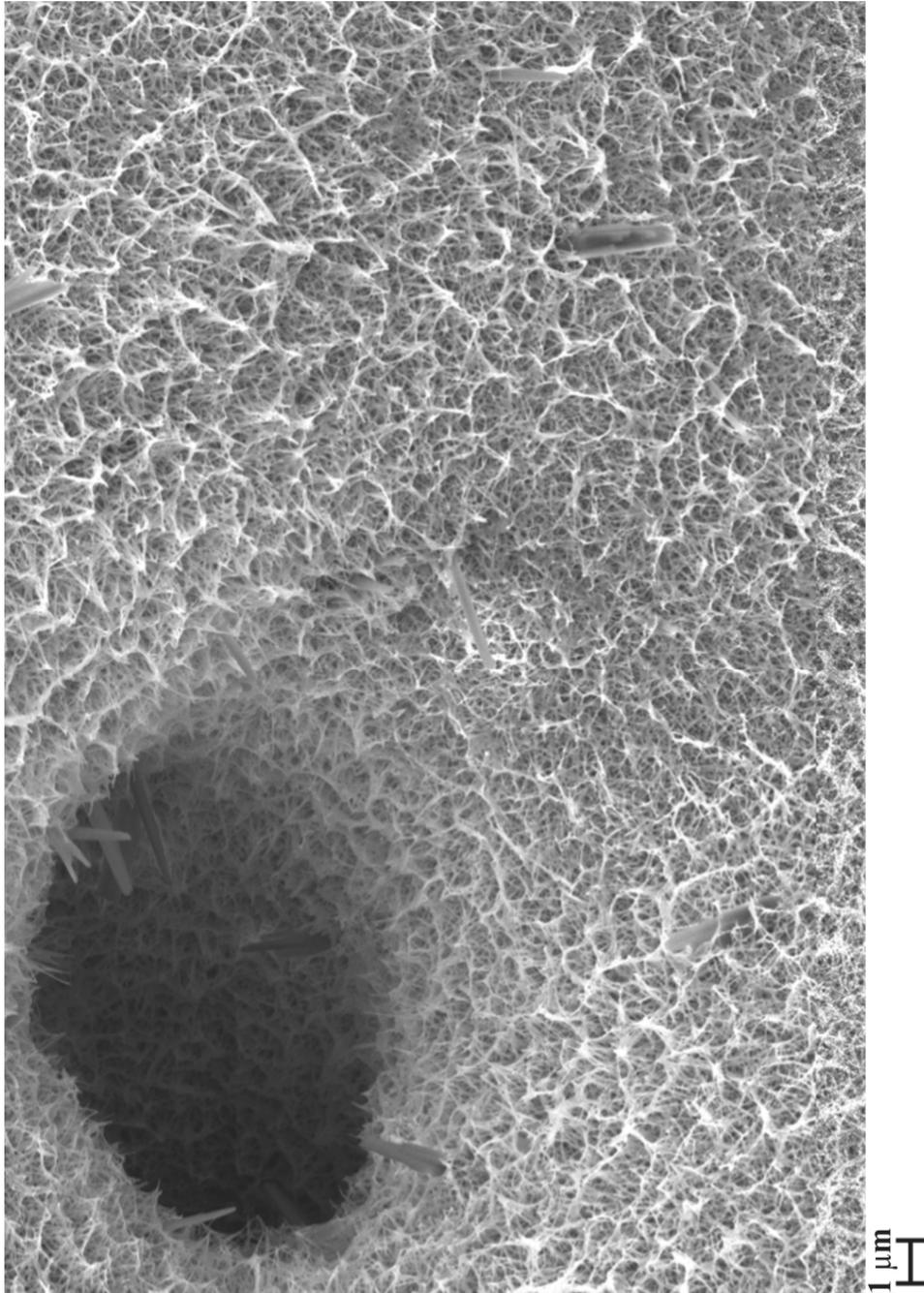


FIG. 2b

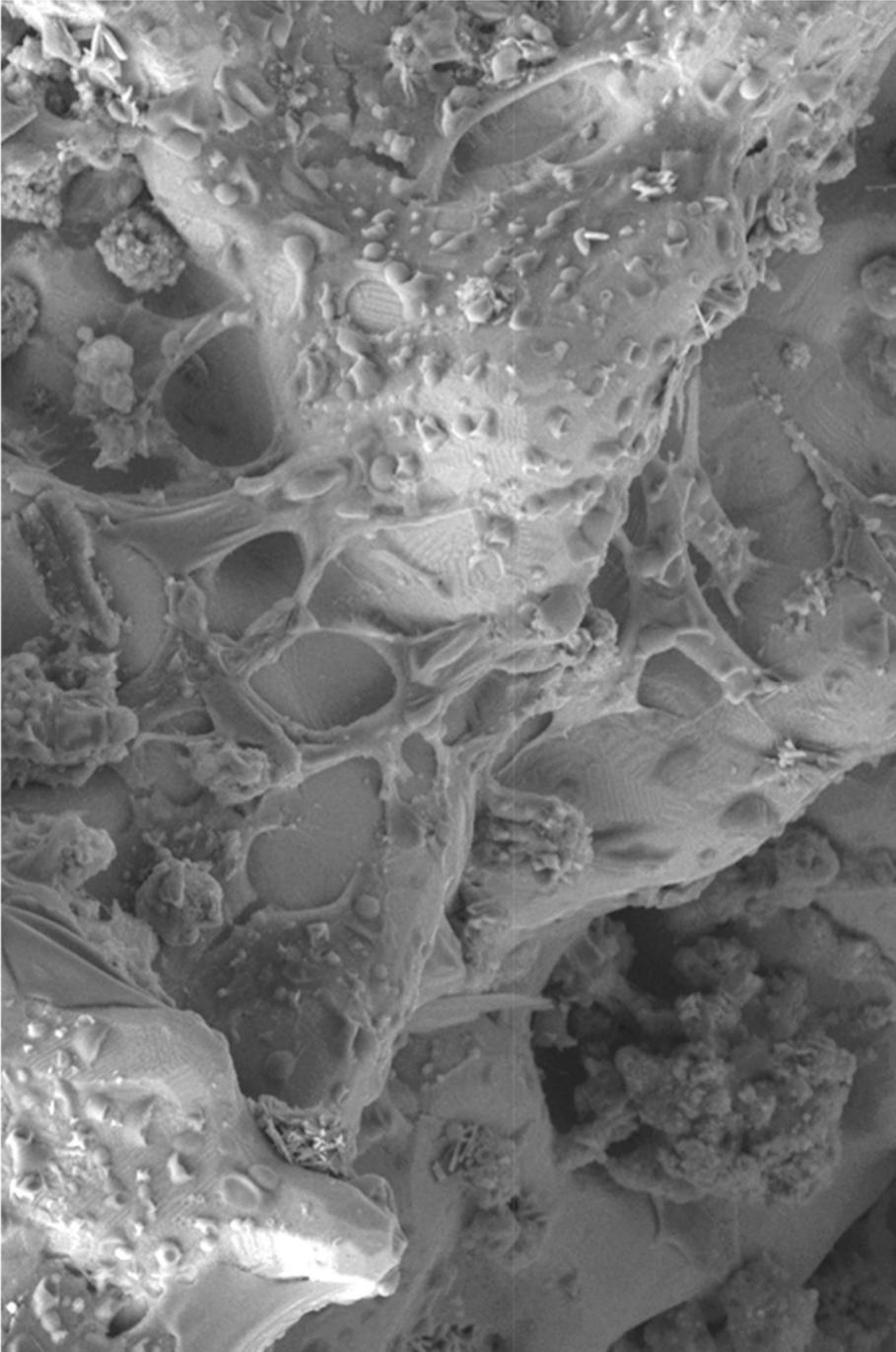


Diámetro de poro (µm)

**FIG. 3**



**FIG. 4**



**FIG. 5**