

Treball de Fi de Grau de Revisió bibliogràfica

# DISSENY, FABRICACIÓ I BIOIMPRESSIÓ D'OS LLARG HUMÀ

JÚLIA GURI RIOS

**Grau en Biotecnologia**

Tutor/a: Xavier Jordana Comín

Co-tutor: Marta Otero Viñas

Vic, Juny de 2023

# Agraïments

Voldria expressar els meus sincers agraïments a diverses persones i entitats que han contribuït de manera significativa en el desenvolupament d'aquest treball. En primer lloc, vull agrair al Dr. Xavier Jordana per la seva dedicació i tutorització constant durant tot el procés de realització d'aquest treball. La seva orientació i suport han estat inestimables per a l'èxit d'aquest projecte.

També vull expressar el meu agraïment a la Dra. Marta Otero per la seva supervisió i seguiment del treball. La seva orientació i consells han estat de gran valor per a mi, guiant-me en la direcció correcta i aportant una visió experta al projecte.

No vull oblidar agrair al Dr. Juan Crespo i a Marco Gesualdo per donar-me l'oportunitat d'observar de prop el procés de desenvolupament del producte i per compartir els seus coneixements de manera detallada. La seva generositat i disposició per explicar-me els detalls han estat de gran ajuda per a la comprensió global del projecte.

Vull destacar també la gran tasca executada pels meus companys d'Elisava. Han treballat incansablement en aquest projecte i han fet una feina magnífica. La seva col·laboració i suport mutu han estat clau per aconseguir els resultats desitjats.

Finalment, vull expressar el meu més sincer agraïment a la meva família i als meus companys de la universitat, especialment a la Irene. Han estat una font constant de suport, motivació i inspiració no només durant la realització d'aquest treball de fi de grau, sinó durant tota la meva carrera. Han contribuït a convertir aquesta etapa en una experiència especial i enriquidora.

# Resum

**Títol:** Disseny, fabricació i bioimpressió d'os llarg humà.

**Autora:** Júlia Guri Rios

**Tutors:** Dr. Xavier Jordana i Dra. Marta Otero

**Data:** Juny de 2023

**Paraules clau:** fémur, bioimpressió, os sintètic, biomecànica, fractura.

S'ha detectat una manca de models d'os sintètic que permetin realitzar assajos controlats. La majoria dels models existents simplifiquen l'estructura i composició dels ossos, i no tenen en compte la microarquitectura interna del teixit ossi, que és el resultat de l'adaptació a les diferents pressions mecàniques que està sotmès l'os llarg. Els estudis basats en donants o en animals presenten limitacions significatives a causa de les variacions inherents als factors intrínsecs de cada individu. Això posa de manifest la necessitat d'explorar alternatives que permetin desenvolupar models sintètics d'os amb microarquitectura i propietats biomecàniques similars als de l'os humà.

L'objectiu d'aquesta recerca és analitzar els estudis publicats centrats en el desenvolupament d'un model sintètic que reproduïxi les característiques i les propietats mecàniques de l'os llarg humà. A través d'aquest estudi, es busca establir una base teòrica sòlida, per al repte conjunt amb estudiants d'ELISAVA, del desenvolupament d'un model sintètic d'os utilitzant la tecnologia d'impressió 3D.

Per assolir l'objectiu de l'estudi s'ha portat a terme una revisió bibliogràfica diferents bases de dades: Scopus, PubMed i Web of Science.

Els resultats de la investigació posen de manifest la falta de models d'os sintètics fabricats mitjançant impressió 3D que siguin capaços de reproduir amb precisió la microarquitectura de l'os humà i les seves propietats biomecàniques. Es detalla que Sawbone és el model que millor ho aconsegueix, tot i no aconseguir replicació exacta i no representar la microarquitectura de l'os. Aquesta troballa ressalta la necessitat de continuar treballant en el desenvolupament de nous models sintètics que puguin superar aquesta limitació i aportar una millor aproximació a les característiques i propietats de l'os humà.

# Summary

**Title:** Design, manufacturing, and bio-printing of human long bone.

**Author:** Júlia Guri Rios

**Supervisor:** Dr. Xavier Jordana and Dra. Marta Otero

**Date:** June 2023

**Keywords:** femur, bioprinting, synthetic bone, biomechanics, fracture

A lack of synthetic bone models capable of conducting controlled experiments has been identified. The majority of existing models simplify the structure and composition of bones, disregarding the internal microarchitecture of bone tissue, which is the result of adaptation to different mechanical pressures experienced by long bones. Studies based on donors or animals present significant limitations due to inherent variations in intrinsic factors among individuals. This highlights the need to explore alternatives that enable the development of synthetic bone models with microarchitecture and biomechanical properties similar to those of human bones.

The aim of this research is to analyze published studies focused on the development of a synthetic model that replicates the characteristics and mechanical properties of human long bones. Through this study, a solid theoretical foundation is sought, as part of the joint challenge with ELISAVA students, for the development of a synthetic bone model using 3D printing technology.

To achieve the goal of the study, a literature review was conducted using various databases, including Scopus, PubMed, and Web of Science.

The research findings reveal the lack of 3D-printed synthetic bone models capable of accurately reproducing the microarchitecture and biomechanical properties of human bones. It is noted that Sawbone is the model that comes closest to achieving this, although it does not achieve exact replication and does not represent the bone's microarchitecture. This finding emphasizes the need to continue working on the development of new synthetic models that can overcome these limitations and provide a better approximation to the characteristics and properties of human bones.

# Índex de Continguts

<b>1. INTRODUCCIÓ</b> .....	<b>1</b>
1.1. Context del treball .....	1
1.2. Biologia de l'os.....	3
1.2.1. Osteoblasts .....	3
1.2.2. Osteòcits.....	4
1.2.3. Osteoclasts.....	4
1.2.4. Cèl·lules de revestiment ossi .....	4
1.2.5. Matriu òssia .....	5
1.3. Estructura i composició .....	5
1.3.1 Os cortical.....	6
1.3.2. Os trabecular.....	7
1.4. Propietats mecàniques.....	8
1.4.1. Mòdul de Young .....	9
1.4.2. Resistència a la tracció i compressió.....	9
1.4.3. Torsió .....	10
1.4.4. Flexió.....	10
1.4.5. Resistència a la fractura.....	10
1.5. El fèmur.....	11
1.6. Introducció a la bioimpressió 3D.....	12
1.6.1. Estereolitografia (SLA) .....	14
<b>2. OBJECTIUS</b> .....	<b>15</b>
2.1. Objectius generals .....	15
2.2. Objectius específics.....	15
<b>3. METODOLOGIA</b> .....	<b>16</b>
3.1. Bases de dades.....	16
3.2. Estratègia de cerca .....	17
3.3. Criteris de selecció (inclusió i exclusió).....	18
3.4. Gestió de la informació.....	19
3.5. Cribratges dels articles.....	19

<b>4. RESULTATS</b> .....	<b>21</b>
4.1. Desenvolupament del model ossi.....	26
4.1.1. Materials .....	26
4.1.2. Algorithms-aided design i impressió .....	28
4.1.3. Proves biomecàniques .....	29
<b>5. DISCUSSIÓ</b> .....	<b>30</b>
<b>6. CONCLUSIÓ</b> .....	<b>33</b>
6.1. Limitacions i millores a realitzar en projectes futurs .....	34
<b>7. BIBLIOGRAFIA</b> .....	<b>36</b>
<b>8. ANNEXOS</b> .....	<b>1</b>

# Llista de Taules

Taula 1. Representació dels criteris d'inclusió i exclusió utilitzats .....	18
Taula 2. Resum de la microarquitectura en models ossis.....	22
Taula 3. Resum dels mòduls de Young dels models sintètics en comparació al fèmur humà.....	23
Taula 4. Resum dels mòduls elàstics extrets dels articles .....	23
Taula 5. Resultats de la rigidesa en tracció, compressió i bending .....	24
Taula 6. Resultats de resistència en tracció, compressió i bending .....	25
Taula 7. Resum dels valors de les proves mecàniques a AUVC.D01.6635 .....	29

# Llista de Figures

Figura 1. Estructura del teixit ossi (Brüel, 2015) .....	7
Figura 2. Representació dels criteris de cerca utilitzats en anglès .....	17
Figura 3. Representació del procés de cribratge dels articles .....	20
Figura 4. Representació de l'algoritme de cerca .....	21
Figura 5. Representació esquemàtica del procés d'obtenció de pols d'hidroxiapatita .....	27
Figura 6. Resultats de la difracció de pols d'HA.....	28
Figura 7. Representació del model AAD per replicar la microarquitectura òssia .....	28



# 1. INTRODUCCIÓ

## 1.1. Context del treball

L'anàlisi de traumatismes perimortem és clau per determinar la causa i les circumstàncies de la mort dels individus en investigacions forenses. No obstant això, la determinació de lesions en cadàvers o restes òssies deteriorades, com es pot donar en l'antropologia forense, és d'escassa fiabilitat a causa de l'absència de teixits tous (Schwab, Galtés, et al., 2023; Schwab, Jordana, et al., 2023). Per aquest motiu el grup de recerca *Bone Remodeling and Repair* del TR2Lab de la UVIC-UCC ha iniciat una investigació pel projecte HISTOBREAK. Aquest, proposa l'aplicació de l'anàlisi histopatològica i immunohistoquímica en teixit ossi per establir la vitalitat de les lesions perimortem en fractures òssies humanes. Això és essencial per a contextos de conflictes armats, violacions dels drets humans i crims contra la humanitat, on generalment, les víctimes són enterrades il·legalment en fosses comunes clandestines.

La reproducció de fractures experimentals en os llarg és una de les tasques principals pel desenvolupament del projecte HISTOBREAK. En aquest sentit, la utilització de mostres de teixit humà (o model animal), concretament ossos llargs, implica una sèrie d'inconvenients i qüestions no només ètiques i logístiques, sinó també de disseny experimental (variabilitat, patologia, etc.) que dificulta la recerca. En aquest sentit, la utilització de models ossis sintètics per la recerca experimental pot representar un avantatge.

En l'actualitat, en el sector de la biotecnologia, les ciències biomèdiques i les ciències forenses s'ha detectat una manca de models d'os sintètic que permetin realitzar assajos controlats. La majoria de models existents consisteixen en simplificacions de l'estructura i composició dels ossos, i no tenen en compte la microarquitectura interna del teixit ossi, que és el resultat de l'adaptació a les diferents pressions mecàniques que està sotmès l'os llarg. És per això que l'equip del projecte (ELISAVA-UVic), s'ha proposat l'objectiu de dissenyar i fabricar un model d'os llarg humà que simuli la geometria externa, la microarquitectura interna i la composició mineral i orgànica. L'equip està

format per quatre estudiants d'ELISAVA: Nim Carbonell, Pau Daura, M<sup>a</sup> Jesús de Pouplana, Gerard Estrada i jo, com a estudiant UVic,

La finalitat de tot l'explicat anteriorment és poder experimentar i/o assajar el comportament biomecànic de l'os sotmès a diferents càrregues i forces. Això seria de gran utilitat perquè molts estudis experimentals en aquest àmbit estan bastats en os real humana o animal i no permeten controlar els factors intrínsecs de l'os (composició, geometria i microarquitectura), ja que es duen a terme amb ossos d'individus de diferents edats, gènere i condicions de vida.

L'avantatge d'utilitzar models sintètics que simulin l'os, és precisament poder parametritzar aquests factors intrínsecs i aplicar-los en la recerca. Això seria especialment útil per exemple, per a la investigació sobre els canvis ontogènics, normals i patològics amb relació a la composició i microarquitectura del teixit ossi i el risc de fractures, tipus de fractures i fragilitat òssia.

Aquest projecte és una iniciativa conjunta del grup de recerca TR2Lab de la Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, amb la col·laboració d'ELISAVA. La meua participació com a estudiant de la UVic implica realitzar una revisió bibliogràfica exhaustiva i sistematitzada que proporcionarà les bases científiques i la fonamentació necessàries en el repte de dissenyar i fabricar un model sintètic que simuli un os llarg humana. En aquesta tasca, treballaré en estreta col·laboració amb els altres quatre estudiants d'ELISAVA, que assumiran diferents rols i tasques clau en el desenvolupament del projecte.

Un estudiant d'ELISAVA serà l'encarregat dels materials, seleccionant els components adequats per a la fabricació del model sintètic d'os. Un altre estudiant se centrarà en el disseny assistit per algorismes, utilitzant eines com el software Grasshopper per generar una estructura òssia precisa. Un tercer estudiant es responsabilitzarà de la impressió 3D per materialitzar el model dissenyat. Finalment, un quart estudiant serà encarregat de les proves biomecàniques, duent a terme experiments per avaluar les propietats mecàniques, la funcionalitat del model d'os sintètic i la posterior comparació amb la bibliografia i l'os real (els detalls del procés i el resultat obtinguts es mostren a l'Apartat 4.1).

Mitjançant aquesta col·laboració multidisciplinària entre la UVic i ELISAVA, estem treballant conjuntament per crear un model sintètic d'os llarg humà que repliqui la microarquitectura interna, el patró de fracturació i les propietats biomecàniques de l'os real. La meua tasca de revisió bibliogràfica proporcionarà el suport científic necessari per a les tasques dels estudiants d'ELISAVA. A través de la combinació de coneixements i habilitats dels membres de l'equip aspirem a avançar de manera eficaç cap al nostre objectiu comú.

## **1.2. Biologia de l'os**

El teixit ossi és fonamental per a la vida humana, és el principal constituent dels ossos, forma part de l'esquelet i té un rol important en la protecció de teixits tous, el manteniment de la forma i la realització de moltes activitats fisiològiques. A més, juga un paper determinant en la regulació de moltes funcions corporals, incloent-hi la formació de cèl·lules sanguínies, la regulació dels nivells de minerals i la inactivació de productes tòxics en sang. Presenta la capacitat intrínseca de remodelació per la reparació de teixit danyat. És un tipus de teixit conjuntiu dinàmic que es caracteritza per la seva gran rigidesa, gran resistència a la tracció i compressió (Bloise & Fassina, 2023).

L'os és considerat un "biomineral", i està format per quatre tipus de cèl·lules òssies. Aquestes són els osteoblasts, els osteòcits, els osteoclasts i les cèl·lules de revestiment ossi.

### **1.2.1. Osteoblasts**

Els osteoblasts són cèl·lules especialitzades en la formació d'os que exerceixen un paper important en la remodelació òssia mitjançant la síntesi, la deposició i la mineralització de la matriu òssia. Es desenvolupen a partir de cèl·lules mesenquimals (MSC) en la medul·la òssia i en altres teixits connectius. La síntesi de proteïnes òssies morfogenètiques (BMP) són essencials en la regulació de la diferenciació i la funció dels osteoblasts. Quan aquests s'activen, poden seguir diferents camins: romandre en forma d'osteoblasts quiescents o cèl·lules de revestiment ossi, convertir-se en osteòcits o tornar a la línia cel·lular osteoprogenitora. Aquest és un dels motius pels quals es descriu el teixit ossi

com un teixit dinàmic. Entre ells creen una àmplia xarxa de comunicació intercel·lular que juga un paper funcional en la formació d'os (Bloise & Fassina, 2023; Buccino et al., 2021).

### **1.2.2. Osteòcits**

Els osteòcits constitueixen un 90-95% del total de cèl·lules òssies. Es tracten d'osteoblasts diferenciats que adquireixen morfologia mesenquimal i s'incrusten a la matriu òssia. Això resulta en una elaborada xarxa de comunicació entre cèl·lules òssies que s'estén a través dels canals de la matriu òssia on interactuen osteòcits entre ells o amb osteoblasts de la superfície òssia. Aquesta permet el subministrament vascular als osteòcits i el transport de molècules de senyalització. Gràcies a aquest sistema interconnectat, els osteòcits actuen com cèl·lules mecanosensores, detectant les tensions mecàniques i “microdanys” ossis associats. Això ajuda a coordinar els canvis esquelètics adaptatius com a resposta a una càrrega mecànica. Per tot això, es creu que els osteòcits són els iniciadors del procés de remodelació òssia mitjançant la conversió d'estímuls mecànics en senyals bioquímics (Bloise & Fassina, 2023).

### **1.2.3. Osteoclasts**

Els osteoclasts són cèl·lules mieloides terminalment diferenciades. Es localitzen a les llacunes d'Howship, concavitats poc profundes a les superfícies dels ossos provocades per l'erosió dels osteoclasts. Es tracten de cèl·lules adaptades per a la resorció òssia a causa de la seva alta capacitat migratòria, que són multinucleades i polaritzades. Estan associats també amb la regulació de les cèl·lules mare hematopoètiques mitjançant la producció de citoquines (Bloise & Fassina, 2023). L'activitat dels osteoclasts augmenta quan els ossos reben càrregues durant el rendiment físic.

### **1.2.4. Cèl·lules de revestiment ossi**

Els osteoclasts quiescents, també anomenats cèl·lules de revestiment cel·lular, actuen forrant la superfície dels ossos. Tenen ancorades cèl·lules mare

hematopoètiques a les quals els proporcionen senyals adequats per a mantenir-les en un estat no diferenciat. A més, tenen un rol crucial en la remodelació òssia mitjançant la comunicació d'unions amb els osteòcits de la matriu òssia, preparen la superfície i dipositen una capa llisa de col·lagen després de la remodelació. Per altra banda, promouen la diferenciació dels osteoclasts, i prevenen la resorció òssia no desitjada (Bloise & Fassina, 2023).

### **1.2.5. Matriu òssia**

La matriu òssia està formada per un 30% de component orgànic i un 70% inorgànic. Es tracta d'una estructura complexa i organitzada que té un paper important en la resistència mecànica i les característiques d'adhesió de l'os. El component orgànic és format principalment per proteïnes de col·lagen, també conté factors de creixement i BMPs. A la matriu inorgànica hi predomina la hidroxiapatita (HA),  $\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$  ). S'hi troba el 99% del calci emmagatzemat en l'organisme, el 85% del fòsfor i al voltant del 40-60% del magnesi i del sodi. També la formen altres ions com el potassi, citrat, carbonat, zinc, etc (Bloise & Fassina, 2023).

La biomineralització consisteix en la deposició de cristalls d'HA en els forats que formen els *scaffolds* de proteïnes de col·lagen amb altres proteïnes. Aquest procés permet la interacció de la matriu orgànica amb la inorgànica.

### **1.3. Estructura i composició**

L'os està format principalment per fibres de col·lagen i mineral ossi inorgànic en forma de petits cristalls. En condicions "in vivo" conté entre un 10% i 20% d'aigua. De la seva massa seca aproximadament un 60-70% és mineral ossi (format principalment per calci i potassi). El col·lagen és la principal proteïna fibrosa de l'organisme. Té una estructura de triple hèlix. Consta de punts específics al llarg de les fibres que serveixen com llocs de nucleació per als cristalls minerals de l'os.

Els ossos llargs com el fèmur estan formats per dos tipus morfològics, l'os cortical, també anomenat os compacte i l'os trabecular que també rep el nom

d'os esponjós. La composició d'aquestes parts és la mateixa, però estructuralment són diferents, a escala microscòpica i macroscòpica (Compston & Lian, 2009). La combinació d'aquests dos tipus morfològics fa que l'os sigui versàtil i pugui realitzar diferents funcions, com l'estructural, la d'absorció d'impactes i la de protecció (Dimas et al., 2013).

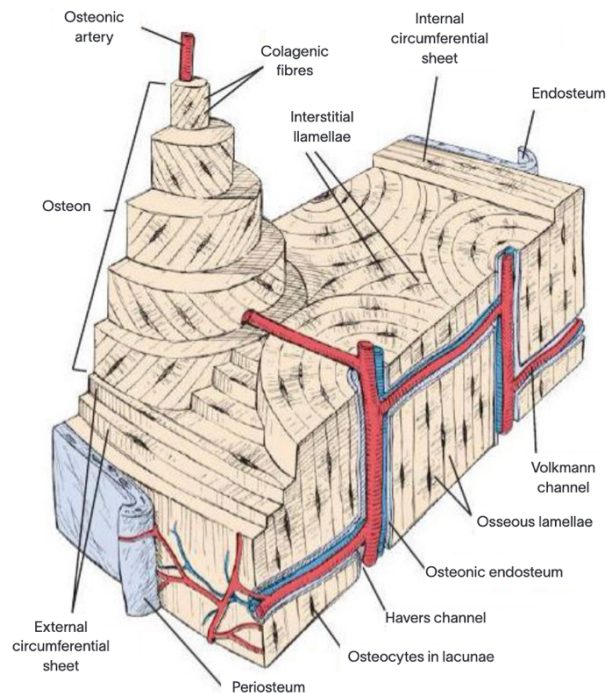
### **1.3.1. Os cortical**

L'os cortical és la part externa i visible de l'os. Es troba formant un cilindre dens al llarg de l'eix de l'os que envolta la cavitat medullar central. Constitueix un 80% de l'os total, però ocupa menor superfície. Això es deu al fet que està constituït per un nivell de porositat molt inferior al del teixit esponjós (5-10% de porositat). Està format per una sèrie de làmines concèntriques d'uns 3-7 µm. Aquestes se situen al voltant d'un canal central anomenat canal d'Havers (d'entre 50-200 µm de diàmetre) per formar les osteones. Són columnes contínues d'uns 200 µm de diàmetre, que formen l'estructura bàsica de l'os compacte i permeten suportar les forces de pressió. Els eixos de les osteones són gairebé paral·lels a l'eix de l'os (Compston & Lian, 2009). Al centre dels canals d'Havers es troben els vasos sanguinis, i al voltant de la làmina més externa es troba la línia de ciment, que a part del col·lagen, és el component més fràgil de l'os compacte. Connectant els canals d'Havers es troben els canals de Volkman, aquests són perpendiculars a l'eix longitudinal de l'os (Compston & Lian, 2009).

A l'interior de les làmines es troben capes de col·lagen col·locades en diferents orientacions, això aporta resistència. Entre les capes queden espais buits on queden atrapats osteòcits. Aquests espais estan connectats per canals a través dels quals es transporten els nutrients i l'oxigen per als osteòcits.

Recobrint les superfícies lliures de l'os es troba monocapa de teixit connectiu tou anomenada endosti, que recobreix la part cortical interna. El periosti, en canvi,

és una capa de fibres que recobreix la superfície cortical externa (Nahian & Chauhan, 2023).



**Figura 1.** Estructura del teixit ossi (Brüel, 2015)

### 1.3.2. Os trabecular

L'os trabecular, també anomenat os esponjós forma un 20% de l'os total. Es troba als extrems dels ossos llargs i a la cavitat medullar. Té un mòdul de Young (veure apartat 1.4.1) molt menor que l'os cortical, ja que té un alt nivell de porositat (50-90%), per tant, és menys dens que l'os compacte. No conté canals, només cavitats sinusoidals cobertes per endosti. Aquest fa que no hi hagi contacte directe entre la medulla òssia i les trabècules. Les trabècules són làmines interconnectades, formen una xarxa d'espais que contenen la medulla òssia, on es produeixen les cèl·lules sanguínies. Es disposen de manera irregular i formen un patró de xarxa tridimensional a l'interior de l'os (Bird et al., 2021). Per altra banda, juga un paper important en la regulació del metabolisme, ja que conté una major taxa de renovació que l'os compacte. A més és més sensible a la pèrdua de massa òssia a causa de factors intrínsecs. Aquesta pèrdua de massa òssia pot comportar problemes com increment del risc de fractures entre d'altres (Bird et al., 2021).

#### 1.4. Propietats mecàniques

La biomecànica es defineix com l'estudi del moviment en els éssers vius. És l'aplicació de l'enginyeria mecànica i els seus conceptes i principis en sistemes biològics, teixits/òrgans i dispositius mèdics (Mohammadi, 2019). Aquesta disciplina permet aplicar els coneixements per la millora del rendiment i la prevenció o tractament de lesions

Per poder imprimir el model que simuli l'os humà de manera realista, s'ha d'aconseguir simular les seves propietats mecàniques. Per això, és necessari analitzar-les amb el comportament sota càrregues de compressió en os real. És difícil caracteritzar les propietats mecàniques de l'os real degut a la gran varietat dels factors intrínsecs que presenta (edat, gènere, part del cos on es troba, temperatura, contingut de minerals, quantitat d'aigua present, possibles malalties com per exemple l'osteoporosi, etc ). Aquesta variabilitat comporta a què les dades de propietats dels ossos no siguin exactes, són mitjanes d'un rang entre diferents dades, per tant, hi ha algunes diferències. L'estructura anisotròpica (propietat de variació de les propietats físiques en ser mesurades des de diferents direccions) de l'os fa que les propietats mecàniques es considerin en dues direccions (Currey, 2009):

- Longitudinal: paral·lela a l'alineament d'osteones.
- Transversal: en angle recte fins a l'eix llarg de l'os.

L'hidroxiapatita i el col·lagen que formen l'os són els components de la matriu òssia que aporten les propietats mecàniques. Depenent de l'estat d'aquests components, les propietats mecàniques varien. Els factors que ho condicionen són: la distribució del diàmetre, la desnaturalització de les fibres de col·lagen, la mida dels cristalls d'hidroxiapatita i la ràtio calci fòsfor entre altres.

Un altre aspecte que influeix en les propietats mecàniques de l'os és la porositat dels teixits, per aquest motiu l'os cortical i l'os trabecular presenten diferències en els aspectes biomecànics. L'os compacte és capaç de suportar més tensions (fins a 150 mPa) però té menor capacitat de deformació abans de trencar-se (3%). Per altra banda, l'os trabecular té menys resistència a la tensió (50 mPa)



però té una capacitat de deformació major (50%). Amb aquesta informació es pot afirmar que l'os compacte aporta major rigidesa i resistència, mentre que l'os esponjós contribueix a l'elasticitat i flexibilitat.

#### **1.4.1. Mòdul de Young**

El mòdul de Young és una mesura de l'elasticitat longitudinal. Revela el comportament d'un material elàstic en funció de la força que se li apliqui, provocant un augment o disminució de la longitud del material (Munteanu et al., 2011).

L'os està construït principalment per fibres de col·lagen i una matriu inorgànica. A escala simple, es pot analitzar com un compost de fibra. El mòdul de Young de compostos de fibres alineades es pot calcular per la regla de les mescles. Aquesta fórmula prediu que el compost serà més rígid a la direcció axial que a la transversa. Per tant, que l'os cortical serà més rígid a la direcció paral·lela a les osteones (paral·lela a l'eix llarg de l'os) (Guede et al., 2013a).

Aquesta mesura és important per a l'anàlisi mecànic detallat de l'os, que varia segons els diferents nivells estructurals d'aquest. El mòdul de Young de l'os cortical, és considerablement major que el de l'os trabecular (Caeiro et al., 2013). Es relaciona amb la rigidesa, un os amb mòdul de Young major implica una elevada rigidesa, cosa que fa que sigui més resistent a la compressió que a la tracció. L'os combina una gran duresa amb un mòdul de Young elevat (Caeiro et al., 2013; Guede et al., 2013b).

#### **1.4.2. Resistència a la tracció i compressió**

Els ossos són sotmesos a moments de curvatura, això crea estressos de tracció i compressió a diferents parts de l'os. Hi ha una llarga variació en els valors mesurats en la resistència a la tracció i compressió, entre els diferents ossos del cos, diferents persones, l'edat és un factor important, el gènere, les possibles malalties, etc.

Les proves de tracció es realitzen en màquines especialitzades que proporcionen una força o desplaçament controlat i progressiu. Les peces a testar han de tenir forma cilíndrica i els extrems aplanats per poder-les subjectar garantint que la ruptura es produirà a la zona central (Guede et al., 2013b).

En els assajos de compressió, les peces poden tenir dues geometries diferents: cubs de 8 mm de costat o cilindres de 8 mm de diàmetre. Es recomana que tinguin una relació longitud/diàmetre de 2:1 per evitar problemes amb l'os trabecular, ja que en aquest tipus de proves a vegades el mòdul de Young no es pot determinar (Guede et al., 2013b).

### **1.4.3. Torsió**

Els estudis mecànics de torsió s'utilitzen per verificar el comportament a l'aplicar forces d'impacte. Les peces solen ser lleugerament allargades i de secció circular. Els extrems de la peça es fixen a la màquina i un d'ells es fa girar mentre l'altre roman estàtic aplicant la càrrega de cisalla fins que la mostra es trenca (Guede et al., 2013b).

### **1.4.4. Flexió**

Per als assajos de flexió se solen utilitzar ossos llargs. S'acostuma a fer dues proves, la prova dels tres punts i la prova dels quatre punts. La primera es realitza amb dos suports simètrics col·locats gairebé als extrems de l'os i al centre es troba el punt de càrrega o impacte, on s'aplica el moment de flexió màxim. En canvi, en la prova de flexió de quatre punts, s'apliquen dues forces centrals simètriques, de manera que el moment flector es distribueix de manera uniforme (Caeiro et al., 2013).

### **1.4.5. Resistència a la fractura**

És la mesura de la capacitat d'un material per resistir l'avanç d'una esquerda. En comparació amb les troballes de resistència i mòdul a la tracció i compressió, els valors de resistència a la fractura en la direcció transversal solen ser majors que els de direcció longitudinal. Això es deu a la presència de línies de ciment a la

microestructura de l'os. Aquestes regions són estretes al voltant de les làmines més externes de les osteones i constitueixen el component més dèbil de l'os. Se sap que les microfisures que es donen per fatiga de l'os es localitzen en regions entre osteones i la matriu intersticial i en zones hipermineralitzades (Zioupos et al., 2008).

La propagació d'esquerdes paral·leles a les osteones pot produir-se molt més fàcilment a través d'aquestes regions, això fa que disminueixi significativament la resistència a la fractura de l'os cortical en direcció longitudinal. Si una esquerda es propaga perpendicularment a una osteona, canviarà de direcció quan arribi a una línia de ciment, cosa que farà que s'atenuï l'esquerda (Currey, 2009). Per això, encara que l'os es considera un material fràgil, la seva resistència és excel·lent. És molt més resistent que la ceràmica artificial gràcies a les fibres de col·lagen.

### **1.5. El fèmur**

Les extremitats inferiors de l'ésser humà aguanten el pes del cos i ajuden a mantenir una postura bípeda i dreta. Per aquestes funcions es requereix força i estabilitat. Per aquesta raó, els ossos de les cames són grans i robustos. La forma i estructura dels ossos de cada persona s'adapten a la funció d'aguantar i resistir les tensions mecàniques. Segons la "lleï de Wolf", l'arquitectura interna de l'os s'adequa per resistir tota mena de tensions i forces (Palastanga et al., 2007).

El fèmur és l'os més llarg i fort del cos humà i és essencial per la mobilitat i suport de l'esquelet. Transmet el pes provinent de l'Ílion fins a l'extrem superior de la tibia. És l'os més utilitzat com a model per a estudis biomecànics. Per aquesta raó en el projecte de bioimpressió s'ha escollit el fèmur per fabricar el model que repliqui l'os real.

Està compost per la diàfisi, que és la part allargada de l'os, la metàfisi (transició entre diàfisi i epífisi) i l'epífisi, que són les parts articulars de l'esquelet, la part més ampla de l'os i la que s'empra com a model en estudis biomecànics.

Es troba envoltat quasi per complet de teixit muscular. L'extrem superior consta d'un cap, un coll, un trocànter major i un trocànter menor. El cap és completament lliu, té forma de semiesfera i està recobert de cartílag articular excepte en un petit forat anomenat fòvea que es troba just sota el centre. Aquest, serveix de punt d'inserció al lligament del cap del fèmur. El coll està aplanat en les superfícies anterior i posterior de manera que forma unes vores arrodonides. El trocànter major es troba a la cara lateral de la secció superior de la diàfisi lateral al coll del fèmur, mentre que el menor es troba sota el coll del fèmur i té forma cònica. L'extrem inferior consta de dos grans còndils (Palastanga et al., 2007).

És un os àmpliament estudiat, per tant, hi ha molta informació disponible sobre la seva estructura, funció i propietats mecàniques, cosa que facilitarà la tasca de recerca del projecte.

### **1.6. Introducció a la bioimpressió 3D**

La impressió 3D es defineix com "un conjunt de processos utilitzats amb la finalitat de produir un objecte físic tridimensional" (Loo Gil, 2021). Aquest tipus d'impressores, actuen imprimint en diverses capes, l'una sobre l'altra, un material sòlid a temperatura ambient, amb un punt de fusió conegut i que és controlat per un sistema computaritzat per a crear l'objecte. Per aquesta raó es diu que és una tècnica de fabricació additiva (AM). Aquesta tecnologia implica diversos mètodes, materials i equips. En els darrers anys ha evolucionat molt ràpidament fins a convertir-se en una tècnica més eficient, amb un cost més reduït i amb àmplies aplicacions. Una d'aquestes aplicacions és en el camp de la medicina i biomedicina a causa de la capacitat d'aquesta tecnologia de produir una àmplia varietat d'implants mèdics a partir de rèpliques de teixits obtinguts per tomografia computaritzada. Entre les millores comentades, s'inclou la fabricació de geometries complexes amb gran precisió, el màxim estalvi de material, la flexibilitat en el disseny i la personalització dels productes. Tot això fa que sigui una bona alternativa a les tècniques tradicionals (Ngo et al., 2018).

L'elaboració d'objectes mitjançant impressió 3D es realitza a partir d'un arxiu el qual la seva base estructural és un model tridimensional virtual. Aquest model és la representació digital del que es té intenció d'imprimir mitjançant algun

programa computaritzat per modelar-lo. És molt important comptar amb un patró optimitzat per controlar la sensibilitat als defectes i el comportament anisotròpic. A més, els canvis en l'entorn d'impressió influeixen en la qualitat dels productes (Ivanova et al., 2014).

Un altre gran avantatge de l'AM és la capacitat de fabricar peces de mides molt diverses, des de l'escala microscòpica fins a l'escala macroscòpica. La precisió de la impressió de les peces depèn de l'exactitud del mètode emprat i l'escala d'impressió a la qual es treballa. En el cas del projecte en què se centra aquest estudi, com que es vol replicar la microarquitectura interna de l'os, es treballarà sobretot a microescala. Això planteja problemes de resolució, acabat superficial i unió de capes que a vegades requereixen tècniques de postprocessat. Per altra banda, serà important escollir els materials adequats per a la rèplica del teixit ossi. Els materials disponibles per la impressió 3D són limitats, per això és necessari desenvolupar materials adequats per utilitzar-se en el procés. Una manera de fer-ho és fent mescles de materials generant materials compostos. Per tant, s'escolliran els materials adequats per a simular de la millor manera possible la microarquitectura interna i propietats mecàniques de l'os.

Els punts calents d'aquesta tècnica són la velocitat de fabricació i els elevats costos. Aquests encara són obstacles destacables que impedeixen la producció en massa. Hi ha diversos mètodes d'impressió 3D. Els estudiants d'ELISAVA, en la seva participació en el projecte han realitzat un estudi de les tecnologies existents en l'actualitat classificant-les segons el seu rendiment i els paràmetres crítics de la tècnica: precisió, qualitat d'acabat de superfície, varietat de materials, resistència del model i cost. Una vegada analitzades totes les característiques de les diferents tecnologies d'impressió 3D s'han seleccionat les adequades tenint en compte l'objectiu del projecte. S'ha donat prioritat a aquelles tècniques d'alta precisió, ja que és el més important per aconseguir replicar l'os. Els resultats d'aquesta anàlisi han determinat que el procés més precís per la finalitat de l'estudi és SLA i, per tant, és el que se seguirà.

### **1.6.1. Estereolitografia (SLA)**

L'SLA utilitza llum ultraviolada per iniciar una reacció en cadena sobre una capa de resina o solució de monòmer, aquests són actius a la llum UV i es converteixen de manera instantània en cadenes de polímers després de ser activats. Després de la polimerització se solidifica un patró a l'interior de la capa de resina per suportar les capes següents. Les resines que no reaccionen s'eliminen en finalitzar la impressió. En algunes peces impreses es pot realitzar un tractament en finalitzar el procés per assolir les característiques mecàniques desitjades, aquests podrien ser escalfament o fotopolimerització.

El SLA imprimeix peces d'alta qualitat amb una gran resolució (fins a 10 µm). Per altra banda, és un procés relativament lent, car i els materials que poden ser usats són limitats (Ngo et al., 2018).

## **2. OBJECTIUS**

### **2.1. Objectius generals**

En el present Treball de Final de Grau (TFG) es planteja com a objectiu general realitzar una revisió exhaustiva sistematitzada de la literatura científica publicada en relació amb la fabricació de models sintètics d'os llarg per estudis biomecànics aplicats a la biomedicina i a les ciències forenses. Això es farà per donar suport científic als estudiants d'enginyeria d'ELISAVA, encarregats de la fabricació d'un model ossi que simuli la geometria externa i microarquitectura interna per replicar les propietats mecàniques de l'os real. Per tant, l'objectiu final se centra en el desenvolupament d'un model que repliqui l'os humà mitjançant tècniques d'impressió 3D.

### **2.2. Objectius específics**

Per a complir els objectius generals esmentats, el projecte s'ha dividit en els següents objectius específics:

- Determinar els models sintètics que es fan servir i les seves propietats.
- Identificar les propietats mecàniques dels models sintètics en comparació a l'os llarg humà.
- Aprofundir en les característiques histològiques i la microarquitectura interna dels models sintètics en comparació a l'os humà.
- Aprofundir en les característiques físico-químiques dels models sintètics en comparació a l'os humà.
- Documentar el procés de disseny i fabricació del model sintètic dels estudiants d'ELISAVA i contribuir en l'anàlisi dels resultats obtinguts en els experiments i assajos mecànics realitzats al model sintètic

### **3. METODOLOGIA**

Per dur a terme aquest estudi, s'ha fet una recerca bibliogràfica en múltiples bases de dades amb rigor científic contrastat. S'ha seguit una metodologia basada en la revisió sistemàtica. Una revisió sistemàtica és una investigació científica que se centra en una qüestió específica i utilitza mètodes científics explícits i preespecificats per identificar, seleccionar, avaluar i resumir els resultats d'estudis similars però independents (Bort-Roig et al., 2014). A continuació, es detallen les bases de dades utilitzades, juntament amb les paraules clau i l'estratègia de recerca utilitzada.

#### **3.1. Bases de dades**

Les bases de dades utilitzades s'han escollit per la gran quantitat d'articles científics que ofereixen, l'àmplia varietat, la seva gran actualització que permet accedir a articles recents i d'alta qualitat. Han estat les següents:

- Scopus: és una base de dades de resums i citacions de literatura revisada per parells que inclou revistes científiques, llibres i actes de congressos. Ofereix una visió global de la producció investigadora mundial en una àmplia varietat de disciplines.
- Web of Science (WOS): és una col·lecció de bases de dades de referències bibliogràfiques i cites de publicacions periòdiques que recull informació des de 1990. Mesura la importància relativa d'una revista en relació amb altres en el seu camp.
- Pubmed: es tracta d'una base de dades que comprèn més de 35 milions de cites de literatura biomèdica de MEDLINE, revistes de ciències de la vida i llibres en línia.

A més, com a motor de cerca també s'ha utilitzat Google Acadèmic, que és un buscador que permet localitzar documents acadèmics com tesis i llibres entre d'altres.



### 3.2. Estratègia de cerca

Per realitzar la cerca d'informació s'han definit una sèrie de paraules clau. Això permet elaborar un anàlisi més precís i eficient, ja que permet reduir el nombre de resultats irrellevants i augmenta la probabilitat de trobar els articles que contenen la informació d'interès. Per tant, és una eina valuosa per optimitzar la cerca d'informació rellevant i que sigui tan acurada com sigui possible. S'han definit sis conceptes claus i els seus corresponents sinònims. Els aspectes més rellevants del treball són: fèmur, bioimpresió, os sintètic, biomecànica, microarquitectura i fractura. A partir d'aquí s'han buscat sinònims d'aquestes paraules i s'ha fet la cerca en llengua anglesa per a obtenir un major nombre de resultats. A més a més, s'ha decidit acotar per any de publicació en els darrers 10 anys, de 2013 a 2023. Addicionalment, s'ha establert que els conceptes detallats han d'aparèixer al títol, abstract o a les paraules claus de l'article.

A l'hora de fer la cerca s'han utilitzat els termes esmentats d'una manera concreta. La Figura 2 mostra els criteris de cerca emprats. L'estratègia de cerca seguida s'ha fet a partir d'una combinació dels termes de les diferents columnes. Les paraules que es troben a la mateixa columna s'han combinat amb l'operador lògic "OR", ja que són termes sinònims. Per altra banda, els conceptes entre diferents columnes s'han combinat fent l'ús de l'operador lògic "AND".

Concepte 1		Concepte 2		Concepte 3		Concepte 4		Concepte 5		Concepte 6
Femur		Bioprinting		Synthetic bone		Biomechanics		Microarchitecture		Fracture
OR		OR		OR		OR		OR		OR
Long bone	AND	Design	AND	Bone model	AND	Mechanical properties	AND	Composition	AND	Microcrack
OR		OR		OR		OR		OR		OR
Human Bone		Manufacturing		Simulator		Mechanical behaviour		Intrinsic factors		Microdamage
OR		OR		OR		OR		OR		OR
Bone Tissue		3D printing		Prototype		Characteristics		Intrinsic properties		Bone fragility

**Figura 2.** Representació dels criteris de cerca utilitzats en anglès

### 3.3. Criteris de selecció (inclusió i exclusió)

Amb l'objectiu d'incrementar la precisió de la cerca s'han establert uns criteris d'inclusió i exclusió determinats a l'hora de realitzar la selecció d'articles. Primerament, s'ha fet la selecció en funció de l'àmbit i el tipus d'article. S'han escollit els articles de caràcter científic, concretament revisions bibliogràfiques, articles on s'expressen resultats d'investigacions del tema d'interès i capítols de llibres. En canvi, s'ha decidit excloure altre tipus de documents com és el cas de resums de congressos i conferències. Endemés, pel que fa a l'any de publicació, s'ha decidit filtrar els resultats a partir del 2013 fins al 2023. Així doncs, s'han inclòs tots els articles publicats durant aquest període. Addicionalment, s'ha indicat que els resultats es basessin articles on es disposés del text complet en anglès.

Per altra banda, s'ha decidit excloure tots aquells articles referents a casos patològics, que fessin referència a implants per al tractament de fractures o per a la regeneració o reparació òssia i que se centressin en infants o persones d'edat avançada. A la Taula 1 es mostren de manera detallada els criteris emprats.

**Taula 1.** Representació dels criteris d'inclusió i exclusió utilitzats

Inclusió	Exclusió
Articles amb text complet disponible en obert de forma digital	Articles no revisats, sense text complet disponible o de pagament.
Articles en revistes indexades.	Resums de congressos i conferències.
Articles publicats entre 2013 i 2023.	Estudis referents a casos patològics (tumors, infeccions)...
Estudis en ossos llargs.	Articles referents a infants o persones d'edat avançada.
Estudis de bioimpressió òssia o de models ossis / os sintètic.	Articles referents a implants per al tractament de fractures o reparació òssia.
Estudis en individus d'edat adulta.	
Estudis en os humà.	

### **3.4. Gestió de la informació**

Per a la realització de la revisió bibliogràfica s'ha emprat Zotero com a eina per a gestionar la informació obtinguda. Zotero és un programa de software lliure per a la gestió de referències bibliogràfiques. És una eina útil per a la gestió de referències bibliogràfiques i l'organització de materials d'investigació. Amb aquest programa s'han gestionat els articles seleccionats i s'ha generat la bibliografia d'aquest treball gràcies a l'extensió per Microsoft Word que ofereix el programa.

### **3.5. Cribratges dels articles**

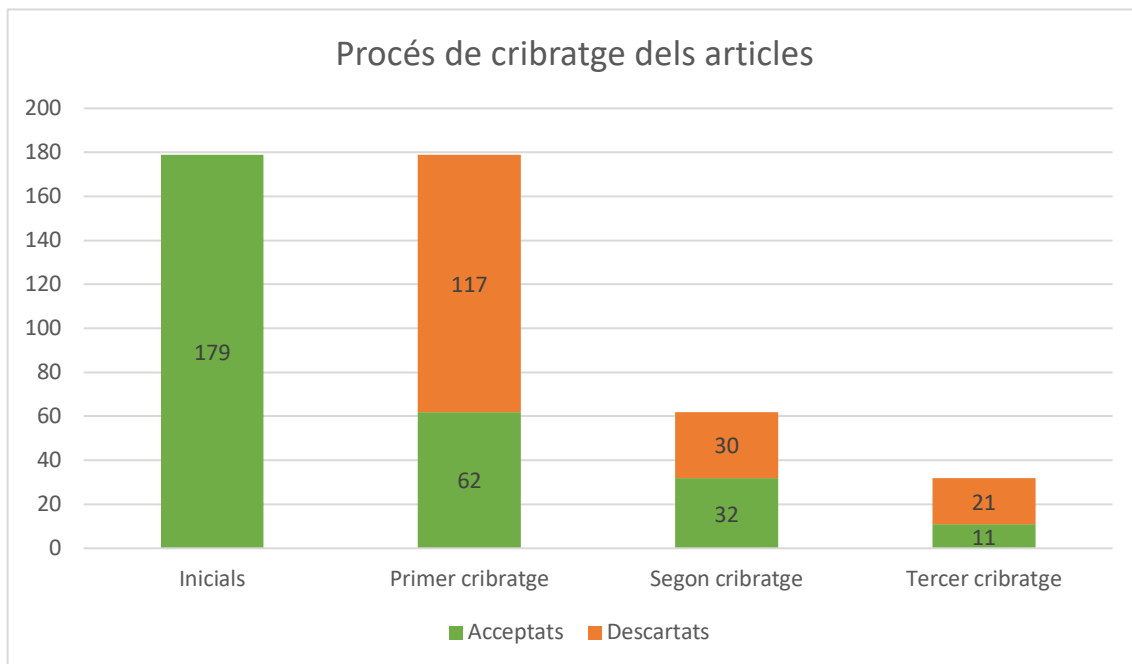
Per a seleccionar els articles per a l'extracció de resultats, s'han fet tres cribratges que es representen a la *Figura 3*. En primer lloc, s'ha fet una lectura del títol de tots els articles, s'ha establert que en aquest ha d'aparèixer com a mínim tres paraules claus de les presentades en la *Figura 1* de l'apartat 3.2. En cas de dubte, s'ha seleccionat igualment l'article per ser revisat a la següent fase.

En el segon cribratge s'ha fet una lectura del abstract dels articles i s'han aplicat els criteris d'inclusió i exclusió definits a la *Taula 1*.

En el darrer cribratge s'ha llegit el text complert dels articles seleccionats a l'etapa anterior i s'han descartat els que no s'adequaven al tema de la revisió del present treball.

Finalment, s'ha realitzat una cerca del títol dels articles a "Pub Peer" per obtenir informació addicional sobre els estudis. Pub Peer és una plataforma en línia que permet als usuaris revisar i comentar articles científics d'accés obert després de la publicació. Els comentaris i revisions de la comunitat científica a Pub Peer poden proporcionar una visió crítica i complementària sobre la qualitat,

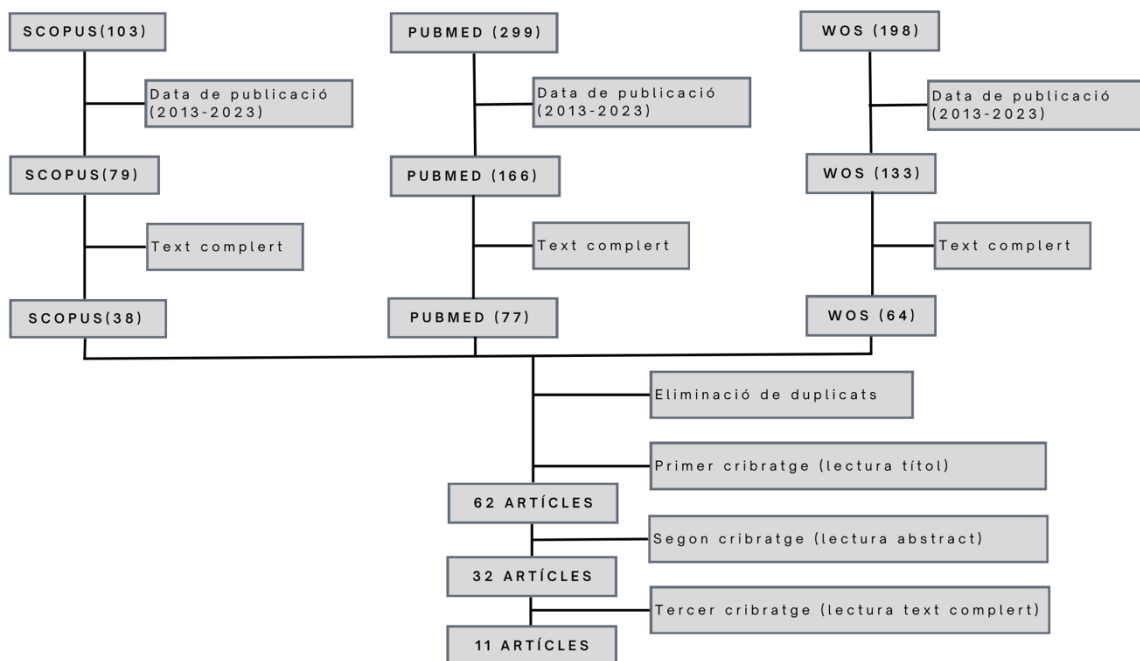
metodologia i resultats dels estudis publicats, la qual cosa ajuda a avaluar la seva credibilitat i rellevància en el camp de recerca corresponent.



**Figura 3.** Representació del procés de cribratge dels articles

## 4. RESULTATS

Després de passar pels tres cribratges de la revisió bibliogràfica, s'han seleccionat un total d'onze articles per a l'extracció de resultats, *Figura 3*. Aquest procés de selecció es pot visualitzar de manera il·lustrativa a través de l'algoritme de cerca representat a la *Figura 4*. Aquest algoritme ha estat dissenyat per identificar i filtrar els articles que compleixen els criteris d'inclusió establerts per al nostre estudi. A través d'aquest procés, s'han identificat les fonts d'informació més rellevants i apropiades per obtenir els resultats necessaris per abordar la qüestió de recerca plantejada.



**Figura 4.** Representació de l'algoritme de cerca

A partir dels onze articles seleccionats, s'han extret les dades més rellevants relacionades amb les propietats biomecàniques dels models d'os sintètic. Aquestes dades inclouen paràmetres com el mòdul de Young, la resistència a la compressió, la duresa i altres propietats mecàniques rellevants per a la simulació de l'os real. Amb aquesta informació, s'ha generat una taula resum que presenta de manera concisa i comparativa les característiques i les prestacions dels diferents models d'os sintètic abordats als articles. La *Taula 2* del *Annex B* proporciona una visió general de les propietats biomecàniques dels models d'os

sintètic existents, sent una eina valuosa per avaluar i comparar les diferents opcions disponibles amb el desenvolupament del nostre propi model sintètic d'os llarg i amb l'os real. Aquesta ha estat dividida en diverses taules en funció de la propietat mecànica a estudiar per presentar els resultats de manera més clara i entenedora.

La *Taula 2* proporciona els resultats de la microarquitectura dels diferents models ossis analitzats en els articles.

**Taula 2.** Resum de la microarquitectura en models ossis

<b>Model</b>	<b>Microarquitectura</b>	<b>Composició</b>	<b>Referència</b>
Sawbone	No	Polímer reforçat amb minerals com HA	(Wang et al., 2022), (Windell et al., 2021), (Gardner et al., 2010), (Morishima et al., 2014), (Nägl et al., 2022)
Synbone	No	Espuma de poliutera	(Schwab, Jordana, et al., 2023), (Čengić, 2021), (Nägl et al., 2022)
Os trabecular 3D	No	Resina VisiJet FTX Green	(Barak & Black, 2018)
2D numèric (Bio-2, Bio-2-CNT, Lam-2)	Sí: osteones, línies de ciment i teixit intersticial.	Polímer amb fibra de vidre	(Libonati et al., 2019)
Bioceramic-epoxy based	No	Epoxy+HA/YZO/ZO	(Kim et al., 2023)
Orthbone	No	Espuma de poliutera	(Nägl et al., 2022)

Es demostra com segons els models estudiats en els articles d'aquesta revisió, no hi ha cap en tres dimensions que repliqui la microarquitectura de l'os real. Només el model en dues dimensions de (Libonati et al., 2019) planteja replicar la microarquitectura de l'os però es fa de manera simplificada ja que es

representen les osteones, les línies de ciment i el teixit intersticial però no els canals d'Havers.

Pel que fa als mòduls de Young, aquests es presenten a la *Taula 3*. Tots han sigut obtinguts a partir de proves de compressió.

**Taula 3.** Resum dels mòduls de Young dels models sintètics en comparació al fèmur humà

Model	Mòdul de Young	Referència
Fèmur humà	338,3MPa-404,7MPa	(Kim et al., 2023)
Sawbone	155MPa	(Nägl et al., 2022)
Synbone	33.67 ± 7.12 MPa	(Nägl et al., 2022)
Os trabecular 3D	171.0 ± 41.1 MPa	(Barak & Black, 2018)
Orthbone	9.06 ± 0.41MPa - 35.6 ± 12.07 MPa	(Nägl et al., 2022)

S'observa que els mòduls de Young varien en els diferents models de l'estudi. Aquests resultats reflecteixen les diferents propietats de rigidesa de cada material i tenen implicacions en la seva capacitat de suport i resposta mecànica en aplicacions biomèdiques.

A continuació es presenta la *Taula 4* que resumeix els mòduls elàstics.

**Taula 4.** Resum dels mòduls elàstics extrets dels articles

Model	Mòdul elàstic (tracció)	Mòdul elàstic (compressió)	Referència
Fèmur humà	-	-	-
Sawbone	L=16; T=10 GPa	-	(Wang et al., 2022),
Synbone	-	1300MPa-7000 MPa	
Bioceramic-epoxy based	1931.98 ± 118.63-480.57 ± 133.21 MPa	1285.45 ± 103.97-1613.84 ± 79.85MPa	(Čengić, 2021; Kim et al., 2023)

A partir de la taula presentada, es poden extreure els resultats dels mòduls elàstics en tracció i compressió dels diferents models. Dels estudis analitzats, cap feia referència a valors en os humà. El model Sawbone demostra un mòdul

elàstic en tracció de 16 GPa en l'eix longitudinal i de 10 GPa en l'eix transversal (Wang et al., 2022). Pel que fa al model Synbone, presenta un mòdul elàstic en compressió d'entre 1.300 MPa i 7.0000 MPa (Čengić, 2021). En el cas del material basat en bioceràmica i epoxy, s'observa un rang de mòdul elàstic en tracció entre  $1.931,98 \pm 118,63$  MPa i  $480,57 \pm 133,21$  MPa, mentre que en compressió oscil·la entre  $1.285,45 \pm 103,97$  MPa i  $1.613,84 \pm 79,85$  MPa (Kim et al., 2023).

Pel que fa a les dades de rigidesa s'ha distingit entre les dades obtingudes a partir d'assajos de tracció, de compressió i de bending. Es veuen sintetitzades a la *Taula 5*.

**Taula 5.** Resultats de la rigidesa en tracció, compressió i bending

Model	Rigidesa (tracció)	Rigidesa (compressió)	Rigidesa (bending)	Referència
Fèmur humà	-	-	$277 \pm 81 - 369 \pm 158$ Nm	(Gardner et al., 2010)
Sawbone	-	$84,38 \pm 14,37$ N/mm $6766.0 \pm 175.0$ N- $9119.3$ N	-	(Liu et al., 2017), (Nägl et al., 2022)
Synbone	-	$3144.3 \pm 174.3 - 8166.2 \pm 2635.0$ N	-	(Nägl et al., 2022)
Os trabecular 3D	-	$282.5 \pm 63.4$ N/mm	-	(Barak & Black, 2018)
2D numèric (Bio-2, Bio-2-CNT, Lam-2)	L= $23,094 \pm 2,132 - 66,675 \pm 31,308$ GPa T= $15,487 \pm 0,332 - 22,111 \pm 0,610$ GPa	L= $27,457 \pm 8,061 - 61,367 \pm 9,991$ GPa T= $13,802 \pm 2,056 - 20,715 \pm 2,932$ GPa	L= $26,000 \pm 1,102 - 53,473 \pm 5,709$ GPa T= $19,370 \pm 3,871 - 21,037 \pm 0,818$ GPa	(Libonati et al., 2019)
Orthbone	-	$1403.2 \pm 112.4$ N - $5854.2 \pm 458.7$ N	-	(Nägl et al., 2022)

Els resultats de la taula indiquen els nivells de rigidesa per als diferents models ossis estudiats. En el cas de Sawbone, s'ha registrat una rigidesa que oscil·la entre  $6766,0 \pm 175,0$  N i  $9119,3$  N en compressió, segons els estudis realitzats per (Liu et al., 2017) i (Nägl et al., 2022). Pel que fa al model de Synbone, s'ha obtingut una rigidesa en compressió que varia entre  $3144,3 \pm 174,3$  N i  $8166,2 \pm 2635,0$  N, segons l'estudi de (Nägl et al., 2022). Per últim, l' os trabecular en tres



dimensions presenta una rigidesa en compressió de  $282,5 \pm 63,4$  N/mm, segons l'estudi realitzat per (Barak & Black, 2018).

En últim lloc, la *Taula 6* resumeix els valors de resistència extrets de proves de compressió, tracció i bending dels diferents articles analitzats.

**Taula 6.** Resultats de resistència en tracció, compressió i bending

Model	Resistència (tracció)	Resistència (compressió)	Resistència (bending)	Referència
Fèmur humà	-	13,620N-8568N	-	Nägl et al., 2022)
Sawbone	L= 106MPa; T= 93MPa	157MPa	$12.7 \pm 1.5$ - $14.3 \pm 0.4$ KN	(Liu et al., 2017), (Nägl et al., 2022)
Os trabecular 3D		$9.14 \pm 2.85$ MPa		(Barak & Black, 2018)
2D numèric (Bio-2, Bio-2-CNT, Lam-2)	L= $329 \pm 20$ - $734 \pm 53$ MPa T= $126 \pm 13$ - $326 \pm 47$ MPa	L= $272,7 \pm 6,5$ - $403,2 \pm 10,5$ MPa T= $114,0 \pm 8,9$ - $245,9 \pm 6,5$ MPa	L= $555 \pm 34$ - $716 \pm 27$ MPa; T= $290 \pm 56$ - $365 \pm 13$ MPa	(Libonati et al., 2019)
Bioceramic-epoxy based	$29.63 \pm 1.66$ - $40.22 \pm$ $1.20$ MPa	$75.149 \pm 28$ - $139.23$ $\pm 15.61$ MPa		(Kim et al., 2023)

A partir dels resultats presentats en la taula, s'observa que els diferents models analitzats mostren valors de resistència variables en les proves de tracció, compressió i bending. Sawbone presenta una resistència de 106 MPa en tracció en l'eix longitudinal i de 93 MPa en l'eix transversal. En compressió mostra un valor de 157MPa, mentre que en bending es registra un rang de  $12.7 \pm 1.5$  KN a  $14.3 \pm 0.4$  KN (Liu et al., 2017), (Nägl et al., 2022). D'altra banda, el model d'os trabecular en 3D mostra valors de resistència específics en compressió de  $9.14 \pm 2.85$  MPa (Barak & Black, 2018). Els models numèrics Bio-2, Bio-2-CNT i Lam-2 exhibeixen una ampla variabilitat en els valors de resistència en tracció, amb rangs d'entre  $329 \pm 20$ MPa i  $734 \pm 53$  MPa en l'eix longitudinal, i  $126 \pm 13$ MPa i  $326 \pm 47$  MPa en l'eix transversal (Libonati et al., 2019). Pel que fa a la resistència a la compressió dels mateixos models s'observen uns resultats d'entre  $272,7 \pm 6,5$  MPa i  $403,2 \pm 10,5$  MPa en l'eix longitudinal, i de  $114,0 \pm 8,9$

MPa i  $245,9 \pm 6,5$  MPa en l'eix transversal. Per acabar amb els assajos mecànics de (Libonati et al., 2019), s'observa una resistència per bending d'entre  $555 \pm 34$  MPa i  $716 \pm 27$  MPa en el pla longitudinal i d'entre  $290 \pm 56$  MPa i  $365 \pm 13$  MPa en el transversal.

D'altra banda, Bioceramic-epoxy based presenta valors de resistència en tracció de  $29.63 \pm 1.66$  MPa a  $40.22 \pm 1.20$  MPa i en compressió de  $75.149 \pm 28$  MPa a  $139.23 \pm 15.61$  MPa (Kim et al., 2023). Aquests resultats de resistència són essencials per a l'avaluació mecànica dels models d'os sintètic i proporcionen informació clau sobre la seva capacitat de càrrega i estabilitat en diferents condicions biomecàniques.

#### **4.1. Desenvolupament del model ossi**

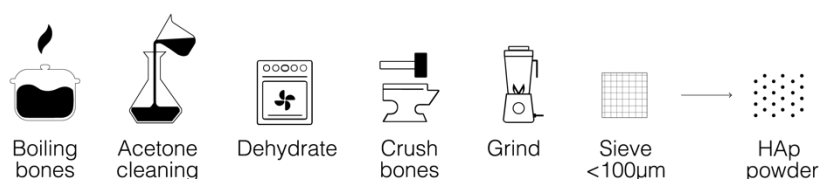
L'objectiu d'aquest apartat és descriure el desenvolupament del model ossi sintètic generat pels estudiants d'ELISAVA. Es detallen les diferents etapes del procés de desenvolupament incloent la selecció dels materials, la part de disseny assistit per algoritmes (Algorithms-aided design; AAD) i impressió, i l'apartat de les proves biomecàniques. A més, s'explica com s'han abordat els reptes i les limitacions associades a aquesta tasca, així com l'estat del producte i els futurs passos a dur a terme. Amb aquesta informació detallada, es pretén proporcionar una visió completa i precisa del desenvolupament d'aquest model ossi sintètic i fer una comparació amb els existents al mercat.

##### **4.1.1. Materials**

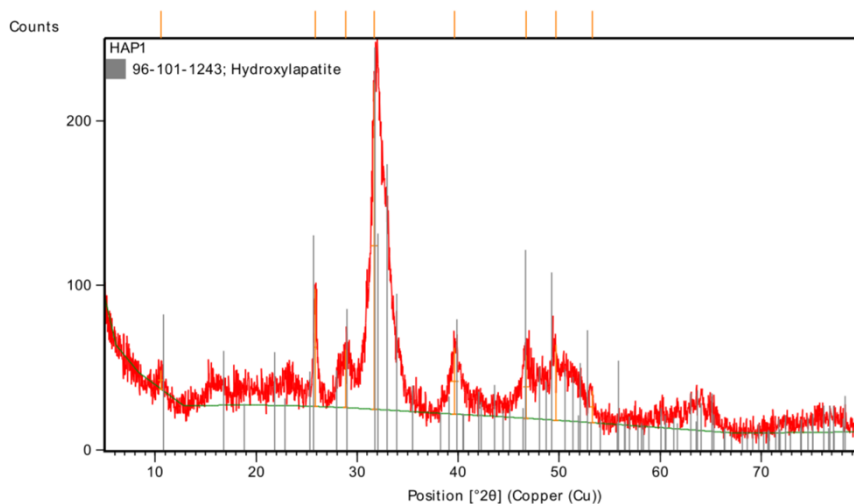
Per assolir l'objectiu de replicar les propietats biomecàniques del fèmur humà és molt important tenir en compte la composició química d'aquest. Per tant, aconseguir generar un material compatible amb la bioimpressió i que reproduïxi les característiques de l'os és fonamental. Per fer-ho, s'ha diferenciat la part inorgànica de l'os, simulada a partir de pols d'hidroxiapatita impresa, de la part orgànica (col·lagen, proteïnes i  $H_2O$ ), representada mitjançant la injecció de gel balístic al model un cop imprès.

La pols d'hidroxiapatita s'ha obtingut seguint el procediment que es mostra a la *Figura 5*. En primer lloc, s'han bullit els ossos per eliminar tots els teixits i contaminants i seguidament s'han netejat amb acetona. Seguidament, s'han sotmès a un procés de deshidratació mitjançant l'exposició al forn per eliminar tota la humitat. Un cop deshidratats, els ossos s'han trencat en trossos més petits per facilitar-ne el posterior treball. A continuació, s'ha realitzat una trituració exhaustiva per convertir els trossos en una pols fina. Per aconseguir una granulometria homogènia, la pols s'ha tamisat fins a obtenir partícules de menys de 100  $\mu\text{m}$ . Aquest procés garanteix la qualitat i la consistència de la pols d'hidroxiapatita per la posterior bioimpresió. Per a comprovar la validesa de la composició química de la pols obtinguda i assegurar que es tractava d'hidroxiapatita, es va elaborar una anàlisi de difracció de raigs X. Aquesta tècnica permet identificar i caracteritzar els diferents components cristal·lins presents en una mostra. Mitjançant la difracció de raigs X, es van assolir patrons de difracció característics que van ser comparats amb els patrons de referència de la hidroxiapatita. L'ajustament de les franges de difracció i la coincidència amb els pics característics de la hidroxiapatita confirmaven la composició química adequada de la pols, això es pot observar a la *Figura 6*.

Un cop obtinguda la pols d'hidroxiapatita amb les característiques desitjades, s'ha barrejat amb resina fotocurable i dispersant en les proporcions adequades (46% HA, 43,2% resina, 10,8% dispersant). Aquesta mescla permet la posterior impressió del model ossi sintètic.



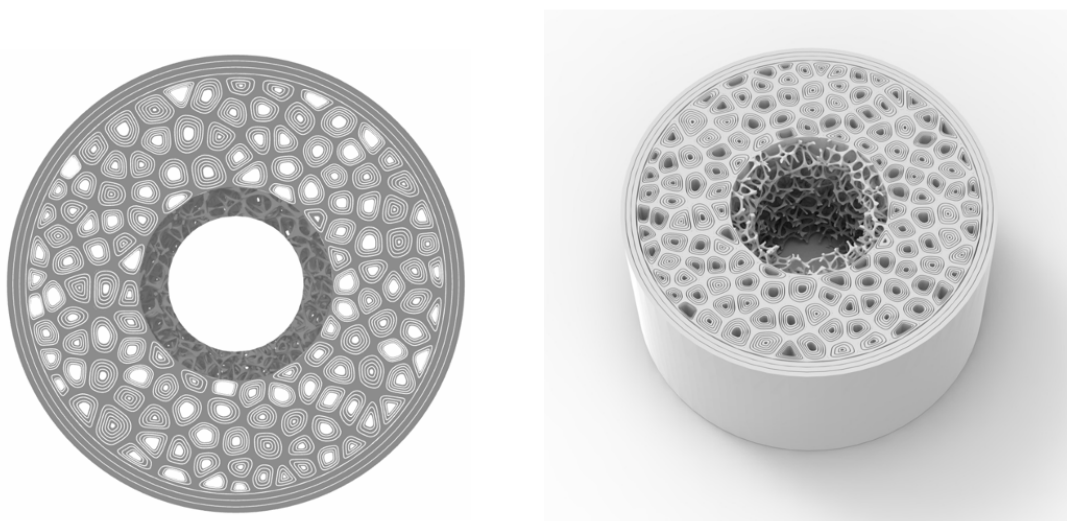
**Figura 5.** Representació esquemàtica del procés d'obtenció de pols d'hidroxiapatita



**Figura 6.** Resultats de la difracció de pols d'HA

#### 4.1.2. Algorithms-aided design i impressió

Per dissenyar el model, s'ha utilitzat una metodologia basada en l'anàlisi histològica per replicar l'estructura òssia mitjançant l'algoritme de Voronoi. L'algoritme de Voronoi és una tècnica de generació de formes que permet crear una estructura de cel·les poligonals basada en un conjunt de punts d'interès. En aquest estudi, s'han mesurat les dimensions de les osteones i altres elements de la histologia per obtenir una representació precisa de l'estructura òssia. A continuació, s'ha utilitzat el software Grasshopper, per aplicar l'algoritme de Voronoi i generar el model amb la distribució de cel·les desitjada. Aquest model es pot veure representat en la *Figura 7*.



**Figura 7.** Representació del model AAD per replicar la microarquitectura òssia

Aquest és el punt en el que es troba el projecte. La idea principal és utilitzar la tecnologia d'impressió 3D per fabricar el model ossi utilitzant pols d'hidroxiapatita i una combinació de resina i dispersant. A continuació, es realitzarà un procés de curat en el forn per eliminar la resina i el dispersant, deixant únicament l'estructura sòlida d'HA. Per tal de simular la part orgànica de l'os, s'afegirà un gel balístic al model. Aquesta etapa final del procés té com a objectiu aconseguir una representació més realista de les característiques i propietats de l'os humà, combinant elements inorgànics i orgànics en el model sintètic. Això ens permetrà obtenir un model més fidel i útil per a futurs estudis i aplicacions en l'àmbit de la biomecànica i la investigació ossi.

#### 4.1.3. Proves biomecàniques

S'han realitzat proves biomecàniques al model ossi desenvolupat per l'equip d'ELISAVA. Aquestes proves tenen com a objectiu avaluar les propietats mecàniques i la resistència del model sintètic d'os en diferents situacions de càrrega. Mitjançant l'ús d'equips i màquines especialitzades, s'han aplicat forces de compressió controlades al model per simular les condicions de càrrega i esforç a les quals està sotmès un os llarg humà. Això permetrà analitzar i avaluar la resposta del model, comprovant la seva capacitat per suportar càrregues i la seva resistència a l'esforç. Aquestes proves biomecàniques són fonamentals per avaluar la qualitat i la fiabilitat del model sintètic d'os desenvolupat, aportant informació valuosa per a futures aplicacions clíniques i investigacions en l'àmbit de la biomecànica ossi. La *Taula 7* resumeix els valors obtinguts en el darrer model.

**Taula 7.** Resum dels valors de les proves mecàniques a AUVC.D01.6635

<b>Mostra</b>	<b>Prova biomecànica</b>	<b>Valors</b>
AUVC.D01.6635	E modulus (Mpa)	5,49
AUVC.D01.6635	Max Stress (N/mm <sup>2</sup> )	109,84
AUVC.D01.6635	Max dL at Fmax (mm)	3,330
AUVC.D01.6635	Fmax (N)	25880,99

## 5. DISCUSSIÓ

Amb la informació recopilada d'aquesta revisió bibliogràfica, s'ha constatat que actualment no existeix cap model d'os sintètic fabricat amb impressió 3D que sigui capaç de replicar de manera precisa la microarquitectura de l'os humà. Aquesta és una limitació important a tenir en compte, ja que la microarquitectura és una característica clau de l'os que influeix en les seves propietats biomecàniques i en el seu comportament de fractura. Hi ha un model que si reproduïx la microarquitectura de l'os, però es tracta d'un model sintètic en dues dimensions (Libonati et al., 2019). A més, el model compost de la microestructura de l'os està simplificat, cosa que fa que el comportament biomecànic no aconsegueixi replicar el de l'os humà.

D'altra banda, els estudis biomecànics realitzats en ossos humans han revelat una gran variabilitat en els resultats obtinguts, a causa dels factors intrínsecs i a les propietats pròpies dels ossos que varien entre individus (Kim et al., 2023). Això implica que els models sintètics han de tenir en compte aquesta variabilitat per ser representatius de l'os humà en termes de comportament biomecànic.

La impressió 3D s'ha mostrat com una eina potent per a la fabricació de models ossis sintètics, ja que permet reproduir amb més precisió les propietats biomecàniques i el patró de fractura de l'os (Nägl et al., 2022). S'han observat resultats prometedors en els models sintetitzats amb bioimpressió, que han mostrat una millor aproximació a les propietats de l'os humà en comparació amb altres models sintètics.

Per altra banda, cal destacar que la comparació dels resultats mecànics entre els diferents models ha estat complexa a causa de la variació en els protocols i assajos utilitzats, així com de la diversitat de maquinària i de la força de càrrega aplicada. A més, molts dels articles revisats no comparen els resultats dels models sintètics amb els de l'os humà real, la qual cosa dificulta encara més la interpretació i la comparació dels resultats obtinguts.

En relació amb els models sintètics analitzats Synbone i Sawbone són els principals competidors del projecte. Synbone és una companyia dedicada al

desenvolupament i fabricació de models ossis sintètics que intenten reproduir l'os real. Els principals clients d'aquesta són instituts balístics i forenses, fabricants de dispositius mèdics, hospitals, instituts de recerca i universitats.

Per la fabricació dels seus models ossis utilitzen espuma de poliuretà. Es tracten de models simplificats geomètricament que no tenen en compte la majoria dels factors intrínsecs del teixit ossi. Per reproduir els teixits i les geometries de l'os, únicament col·loquen a l'interior del model un patró d'alta porositat per simular l'os trabecular i a l'exterior, una coberta sòlida que representa l'os cortical. Per aquesta raó els seus models no presenten les mateixes propietats mecàniques que les de l'os real (Nägl et al., 2022). Tot i això, la companyia afirma que als assajos de fractura realitzats per testar el producte obtenen resultats positius i que es trenquen de manera molt similar a la de l'os real, per tant, que aquests models són una bona simulació i reproduïble. Tot i això, segons l'article de (Schwab, Galtés, et al., 2023), que compara Synbone amb os humà en experiment balístic conclou que synbone no replica les característiques de fractura de l'os humà.

Pel que fa a Sawbone, és una altra marca de models d'os sintètic i tenen un model especialitzat a replicar les característiques biomecàniques de l'os. S'ha observat que Sawbone presenta propietats biomecàniques més similars a les de l'os humà real en comparació amb Synbone. No obstant això, és important destacar que cap dels models analitzats presenta una replicació exacta de les propietats mecàniques de l'os real, i que cadascun té els seus avantatges i inconvenients en termes de representativitat i aplicabilitat clínica (Gardner et al., 2010).

En resum, el desenvolupament de models ossis sintètics amb propietats biomecàniques similars a les de l'os humà és un desafiament considerable en el camp de la biomecànica. Les limitacions actuals en la replicació de la microarquitectura i en la comparació dels resultats mecànics entre els diferents models posen de manifest la necessitat de continuar investigant i millorant les tècniques de fabricació i els protocols d'assajos per aconseguir models sintètics més representatius i que aconseguixin replicar amb èxit les propietats mecàniques i el patró de fracturació de l'os humà.

Fins al moment, el model d'ELISAVA no ha aconseguit superar els valors dels productes existents al mercat en termes de similitud, ja que les proves fetes fins ara són fetes amb resina. Encara no s'ha testat el model amb el material final. Això porta destacar que els resultats obtinguts fins ara suggereixen que s'està en el bon camí per aconseguir resultats prometedors. S'ha aconseguit amb èxit replicar la microarquitectura interna de l'os i s'està treballant per millorar els paràmetres de les proves biomecàniques. Tot i això, cal tenir en compte que aquest model encara no és la versió definitiva i es necessiten més investigacions i millores per arribar als nivells desitjats. Amb tot això, és raonable preveure que s'aconseguiran resultats satisfactoris que milloraran els productes del mercat.



## 6. CONCLUSIÓ

A partir de la revisió bibliogràfica realitzada i en relació amb els objectius del treball es pot concloure que amb la informació recopilada, no s'ha trobat cap model d'os sintètic fabricat amb impressió 3D que repliqui amb precisió la microarquitectura de l'os humà. Com a conseqüència, no hi ha cap model que aconseguixi reproduir adequadament les propietats mecàniques de l'os humà. Per tant, fins que no s'assoleixi desenvolupar un model ossi que aconseguixi aquests objectius, continua sent millor fer assajos amb ossos de donants i/o animals tot i que presentin una gran variabilitat en els resultats a causa dels factors intrínsecs i les propietats individuals dels ossos.

Tal com es va plantejar als objectius, amb aquesta revisió bibliogràfica s'han aconseguit determinar els models sintètics disponibles actualment i les seves propietats biomecàniques i han estat comparades amb les de l'os humà. A més s'ha aprofundit en la histologia i microarquitectura dels models i en els materials i propietats fisicoquímiques d'aquests. Finalment, s'ha documentat el procés de disseny i fabricació del model sintètic dels estudiants d'ELISAVA i s'ha contribuït en l'anàlisi dels resultats obtinguts en els experiments i assajos mecànics i altres proves de validació realitzades.

La impressió 3D s'ha revelat com una eina potent per replicar les propietats biomecàniques i el patró de fractura òssia. Amb tot això, el model en el qual s'està treballant en aquest estudi sembla ser una bona aproximació de la microarquitectura de l'os humà i sembla que aconseguirà replicar les propietats mecàniques d'aquest. Tot i que encara es necessita aprofundir en les millores i refinaments d'aquest model, els resultats aconseguits fins ara indiquen que s'està avançant pel bon camí. Aquest treball ha posat de manifest la importància de tenir en compte la microestructura i les propietats biomecàniques de l'os real per a obtenir models sintètics més fidedignes. Amb un enfocament continuat en aquesta línia de recerca i l'aplicació de tècniques de bioimpressió i impressió 3D, és probable que es puguin aconseguir avenços significatius en la creació de models d'os sintètics que s'assemblin cada vegada més a l'os humà real.

## **6.1. Limitacions i millores a realitzar en projectes futurs.**

Tot i els avenços realitzats en aquest estudi, cal assenyalar algunes limitacions i possibles millores que es podrien abordar en projectes futurs. En primer lloc, com ja s'ha esmentat anteriorment, cal tenir en compte la variabilitat inherent de les propietats biomecàniques dels ossos humans, ja que aquesta pot influir en els resultats obtinguts i la gran variabilitat ha dificultat la tasca d'agrupació dels resultats. A més, s'ha observat una manca de comparació sistemàtica entre els models sintètics i els ossos reals, cosa que limita la validesa dels resultats. Seria interessant dur a terme estudis comparatius més extensos que incloguin més mostres d'ossos humans per aconseguir una millor comprensió de les diferències i semblances entre els models sintètics i l'os real.

Una altra limitació és la variació en els protocols d'assajos i en les màquines utilitzades per avaluar les propietats mecàniques dels models. Això dificulta la comparació entre els diferents estudis i dificulta l'establiment de pautes i estàndards en aquest àmbit. Seria necessari estandarditzar els protocols d'assajos i fer servir la mateixa maquinària per garantir una comparació més precisa i significativa dels resultats.

Per a futurs treballs, seria beneficiós incorporar una anàlisi més detallada de les propietats estructurals i químiques dels models sintètics, així com explorar altres tècniques d'impressió 3D i materials per millorar la similitud amb l'os humà real. A més, es podria explorar la utilització de models de bioimpressió per aconseguir una millor recreació de la microarquitectura de l'os. Finalment, seria interessant realitzar estudis que relacionin les propietats biomecàniques dels models sintètics amb la seva funcionalitat en situacions de càrrega i aplicació clínica.

Pel que fa a la part del desenvolupament de model ossi d'ELISAVA, una limitació significativa ha sigut la falta de recursos tècnics i infraestructura adequada per al desenvolupament del producte. S'haurien pogut obtenir resultats més detallats i significatius si s'hagués disposat d'una maquinària més potent o a una major quantitat de màquines de proves biomecàniques. Això hauria permès una millor caracterització de les propietats del model i una comparació més precisa amb els resultats dels articles revisats.

D'altra banda, una millora important seria disposar d'una impressora 3D amb una major tolerància a diverses resines i materials, o una impressora més potent en termes de capacitat de resolució i velocitat. Això permetria obtenir una estructura o un model més precís i detallat, millorant la similitud amb l'os humà i augmentant la fiabilitat dels resultats obtinguts.

Finalment, una millora essencial seria disposar de més mostres òssies, per aconseguir una millor replicació i comparació dels resultats. Això permetria ampliar la diversitat de mostres analitzades i millorar la representativitat del model amb relació a l'os humà en diferents contextos i condicions

## 7. BIBLIOGRAFIA

Alonso-Sierra, S., Velázquez-Castillo, R., Millán-Malo, B., Nava, R., Bucio, L., Manzano-Ramírez, A., Cid-Luna, H., & Rivera-Muñoz, E. M. (2017). Interconnected porosity analysis by 3D X-ray microtomography and mechanical behavior of biomimetic organic-inorganic composite materials. *Materials Science & Engineering, C, Materials for Biological Applications*, 80, 45-53. <https://doi.org/10.1016/j.msec.2017.05.106>

Barak, M. M., & Black, M. A. (2018). A novel use of 3D printing model demonstrates the effects of deteriorated trabecular bone structure on bone stiffness and strength. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 78, 455-464. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2017.12.010>

Bird, E. E., Kivell, T. L., & Skinner, M. M. (2021). Cortical and trabecular bone structure of the hominoid capitate. *Journal of Anatomy*, 239(2), 351-373. <https://doi.org/10.1111/joa.13437>

Bloise, N., & Fassina, L. (Ed.). (2023). *Biomaterials for Bone Tissue Engineering 2020*. MDPI - Multidisciplinary Digital Publishing Institute. <https://doi.org/10.3390/books978-3-0365-6103-5>

Bort-Roig, J., Gilson, N. D., Puig-Ribera, A., Contreras, R. S., & Trost, S. G. (2014). Measuring and Influencing Physical Activity with Smartphone Technology: A Systematic Review. *Sports Medicine*, 44(5), 671-686. <https://doi.org/10.1007/s40279-014-0142-5>

Buccino, F., Aiazzi, I., Casto, A., Liu, B., Sbarra, M. C., Ziarelli, G., Vergani, L. M., & Bagherifard, S. (2021). Down to the Bone: A Novel Bio-Inspired Design Concept. *Materials*, 14(15), Article 15. <https://doi.org/10.3390/ma14154226>

Caeiro, J. R., González, P., & Guede, D. (2013). Biomecánica y hueso (y II): Ensayos en los distintos niveles jerárquicos del hueso y técnicas alternativas para la determinación de la resistencia ósea. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 5(2), 99-108. <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2013000200007>

Čengiđ, T. (2021). Impact of Cementless Zweymüller Stem Anteversion on Resistance to Periprosthetic Fracture in Total Hip Arthroplasty. *Acta Clinica Croatica*. <https://doi.org/10.20471/acc.2021.60.03.13>

Compston, J. E., & Lian, J. B. (2009). *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*. John Wiley & Sons.

Currey, J. (2009). Measurement of the Mechanical Properties of Bone: A Recent History. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 467(8), 1948-1954.

<https://doi.org/10.1007/s11999-009-0784-z>

Dimas, L. S., Bratzel, G. H., Eylon, I., & Buehler, M. J. (2013). Tough Composites Inspired by Mineralized Natural Materials: Computation, 3D printing, and Testing. *Advanced Functional Materials*, 23(36), 4629-4638. <https://doi.org/10.1002/adfm.201300215>

Fantini, M., & Curto, M. (2018). Interactive design and manufacturing of a Voronoi-based biomimetic bone scaffold for morphological characterization. *International Journal on Interactive Design and Manufacturing (IJIDeM)*, 12(2), 585-596. <https://doi.org/10.1007/s12008-017-0416-x>

Gardner, M. P., Chong, A. C. M., Pollock, A. G., & Wooley, P. H. (2010). Mechanical Evaluation of Large-Size Fourth-Generation Composite Femur and Tibia Models. *Annals of Biomedical Engineering*, 38(3), 613-620. <https://doi.org/10.1007/s10439-009-9887-7>

Guede, D., González, P., & Caeiro, J. R. (2013a). Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 5(1), 43-50. <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2013000100008>

Guede, D., González, P., & Caeiro, J. R. (2013b). Biomecánica y hueso (I): Conceptos básicos y ensayos mecánicos clásicos. *Revista de Osteoporosis y Metabolismo Mineral*, 5(1), 43-50. <https://doi.org/10.4321/S1889-836X2013000100008>

Ivanova, O., Elliott, A., Campbell, T., & Williams, C. B. (2014). Unclonable security features for additive manufacturing. *Additive Manufacturing*, 1-4, 24-31. <https://doi.org/10.1016/j.addma.2014.07.001>

Kim, Y.-S., Baek, J. W., Jin, Z., Jeon, H. C., Han, M.-W., & Lim, J. Y. (2023). Mechanical Properties of a Bone-like Bioceramic-Epoxy-Based Composite Material with Nanocellulose Fibers. *Materials (Basel, Switzerland)*, 16(2), 739. <https://doi.org/10.3390/ma16020739>

Libonati, F., Vellwock, A. E., Ielmini, F., Abliz, D., Ziegmann, G., & Vergani, L. (2019). Bone-inspired enhanced fracture toughness of de novo fiber reinforced composites. *Scientific Reports*, 9(1), 3142. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39030-7>

Liu, W., Yang, L., Kong, X., An, L., Hong, G., Guo, Z., & Zang, L. (2017). Stiffness of the locking compression plate as an external fixator for treating distal tibial fractures: A biomechanics study. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 18(1), 26. <https://doi.org/10.1186/s12891-016-1384-1>

Loo Gil, C. (2021). Bio impresión 3D: Importancia en la actualidad.

*TecnoHumanismo*, 1(1), 87-128.

Mohammadi, H. (2019). Biomechanics. En *Biomechanics*. IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.73352>

Morishima, T., Ginsel, B. L., Choy, G. G. H., Wilson, L. J., Whitehouse, S. L., & Crawford, R. W. (2014). Periprosthetic fracture torque for short versus standard cemented hip stems: An experimental in vitro study. *The Journal of Arthroplasty*, 29(5), 1067-1071. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.10.016>

Munteanu, L., Chiroiu, V., & Mosnegutu, V. (2011). *The Anisotropy of Young's Modulus in Bones*. 137-156. <https://doi.org/10.3970/cmc.2011.026.137>

Nahian, A., & Chauhan, P. R. (2023). Histology, Periosteum And Endosteum. En *StatPearls*. StatPearls Publishing. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK557584/>

Ngo, T. D., Kashani, A., Imbalzano, G., Nguyen, K. T. Q., & Hui, D. (2018). Additive manufacturing (3D printing): A review of materials, methods, applications and challenges. *Composites Part B: Engineering*, 143, 172-196. <https://doi.org/10.1016/j.compositesb.2018.02.012>

Palastanga, N., Field, D., & Soames, R. (2007). *ANATOMÍA Y MOVIMIENTO HUMANO. ESTRUCTURA Y FUNCIONAMIENTO*. Editorial Paidotribo.

Schwab, N., Galtés, I., Winter-Buchwalder, M., Ortega-Sánchez, M., & Jordana, X. (2023). Osteonal Microcracking Pattern: A Potential Vitality Marker in Human Bone Trauma. *Biology*, 12(3), 399. <https://doi.org/10.3390/biology12030399>

Schwab, N., Jordana, X., Soler, J., Garrido, X., Brillas, P., Savio, A., Lavín, S., Ortega-Sánchez, M., & Galtés, I. (2023). Can Synbone® cylinders and deer femurs reproduce ballistic fracture patterns observed in human long bones? *Journal of Materials Science*, 58(11), 4970-4986. <https://doi.org/10.1007/s10853-023-08333-6>

Wang, D., Han, L., Xu, G., Zhang, W., Li, H., Xu, C., Li, H., Li, J., Zhang, H., & Li, J. (2022). 3D Printing and Computer-Aided Design for Precision Osteotomy-Aided Modules in Bone Biomechanical Study. *International Journal of Bioprinting*, 8(4), 607. <https://doi.org/10.18063/ijb.v8i4.607>

Windell, L., Kulkarni, A., Alabort, E., Barba, D., Reed, R., & Singh, H. P. (2021). Biomechanical Comparison of Periprosthetic Femoral Fracture Risk in Three Femoral Components in a Sawbone Model. *The Journal of Arthroplasty*, 36(1), 387-394. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2020.07.061>

Young's modulus of trabecular bone at the tissue level: A review. (2018). *Acta Biomaterialia*, 78, 1-12. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2018.08.001>

Zioupou, P., Gresle, M., & Winwood, K. (2008). Fatigue strength of human cortical bone: Age, physical, and material heterogeneity effects. *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, 86A(3), 627-636. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.31576>

## 8. ANNEXOS

### 8.1. ANNEX A. Articles seleccionats.

**Taula 1\_annexos.** Títols dels articles seleccionats per la revisió bibliogràfica

TÍTOL	REFERÈNCIA
3D Printing and Computer-Aided Design for Precision Osteotomy-Aided Modules in Bone Biomechanical Study	(Wang et al., 2022)
A novel use of 3D printing model demonstrates the effects of deteriorated trabecular bone structure on bone stiffness and strength	(Barak & Black, 2018)
Biomechanical Comparison of Periprosthetic Femoral Fracture Risk in Three Femoral Components in a Sawbone Model	(Windell et al., 2021)
Bone-inspired enhanced fracture toughness of de novo fiber reinforced composites	(Libonati et al., 2019)
Can Synbone cylinders and deer femurs reproduce ballistic fracture patterns observed in human long bones?	(Schwab, Jordana, et al., 2023)
Impact of cementless zweymüller stem anteversion on resistance to periprosthetic fracture in total hip arthroplasty	(Čengić, 2021)
Mechanical Evaluation of Large-Size Fourth-Generation Composite Femur and Tibia Models	(Gardner et al., 2010)
Mechanical Properties of a Bone-like Bioceramic–Epoxy-Based Composite Material with Nanocellulose Fibers	(Kim et al., 2023)
Periprosthetic fracture torque for short versus standard cemented hip stems: an experimental in vitro study	(Morishima et al., 2014)
Stiffness of the locking compression plate as an external fixator for treating distal tibial fractures: a biomechanics study	(Liu et al., 2017)
The biomechanical behavior of 3D printed human femoral bones based on generic and patient-specific geometries	(Nägl et al., 2022)



## 8.2. ANNEX B. Agrupació dels resultats de les proves biomecàniques dels articles seleccionats

Taula 2\_annexos. Resum de totes les propietats mecàniques estudiades

Tipus de model	Material i fabricació	Geometria	Microarquitectura	Mòdul de Young	Mòdul elàstic	Rigidesa	Duresa	Resistència	Energia alliberada	Referència
Sawbone (cortical)	Motlle d'epoxi omplert amb fibra curta	Fèmur	No		Tracció (GPa)→ L=16; T=10			Tracció (MPa)→ L=106; T= 93 Compressió(MPa)→157		(Wang et al., 2022)
Model d'os trabecular 3D	Resina VisiJet FTX Green impresa 3D	Os trabecular replicat de microCT	No	Compressió→171.0 ± 41.1 MPa		Compressió→ 282.5 ± 63.4 N/mm		Compressió->9.14±2.85MPa		(Barak & Black, 2018)
Sawbone +zimmerCPT	Polímer en motlle	Fèmur	No					Compressió-torsió(Nm)→ 124	21,8Nm	(Windell et al., 2021)
Sawbone +DePuy C-stem	Polímer en motlle	Fèmur	No					Compressió-torsió(Nm)→143	36,6Nm	(Windell et al., 2021)
Sawbone +Stryker Exeter	Polímer motlle	Fèmur	No					Compressió-torsió(Nm)→174	61,2Nm	(Windell et al., 2021)
Bio-2	Polímer amb fibra de vidre VARTM *	Model numèric 2D basat en XFEM*	Si: osteones			Tracció (GPa)→ L=54,996±3,511; T=15,487±0,332 Compressió(GPa)→ L=61,367±9,991; T=13,802±2,056 Bending (GPa)→ L=51,820±1,269; T=20,034±1,561	47,88±3,10 MPa*√m	Tracció (MPa)→ L=734±53MPa; T=126±9MPa Compressió (MPa)→L=403,2±10,5; T=160,6±8,07 Bending (MPa)→ L=716±27; T=302±16		(Libonati et al., 2019)
Bio-2—CNT	Polímer amb fibra de vidre i CNT*	Model numèric 2D basat en XFEM*	Si: osteones			Tracció (GPa)→ L=66,675 ±31,308; T=15,489±0,725 Compressió (GPa)→L=59,468±9,485;	48,22±3,18 MPa*√m	Tracció (MPa)→ L=722±62MPa; T=126±13MPa Compressió (MPa)→ L=		(Libonati et al., 2019)

	VARTM*					T=16,869±2,567 Bending (GPa)→L=53,473±5,709; T=19,370±3,871		370,9±41,1; T=114,0±8,9 Bending (MPa)→L=639±60; T=290±56		
Lam-2	50% fibra de vidre 50% fibra de carboni VARTM	Model numèric 2D basat en XFEM*	No			Tracció (GPa)→ L=23,094±2,132 T=22,111±0,610 Compressió (GPa)→ L=27,457±8,061 T=20,715±2,932 Bending (GPa)→ L=26,000±1,102; T=21,037±0,818	38,17±4,88 MPa*√m	Tracció (MPa)→ L=329±20MPa; T=326±47MPa Compressió (MPa)→ L=272,7±6,5;T=245,9±6,5 Bending (MPa)→ L=555±34; T=365±13		(Libonati et al., 2019)
Synbone	Poliutera en motlle	Fèmur	No							(Schwab, Jordana, et al., 2023)
Synbone cortical	Polímer en motlle	Fèmur	No		Compressió→17000 MPa					(Čengić, 2021)
Sybone trabecular	Polímer en motlle	Fèmur	No		Compressió→1300 MPa					(Čengić, 2021)
Sawbone model 3403	Polímer en motlle	Fèmur curt	No			Axial= 1.86 ± 0.14N/μm Torsió(Nm <sup>2</sup> /deg)= 3.21 ± 0.08 - 3.84 ± 0.05		Flexió (Nm <sup>2</sup> )→ 241±11-273±16		(Gardner et al., 2010)
Sawbone model 3406	Polímer motlle	Fèmur llarg	No			Axial= 1.23 ± 0.20 N/μm Torsió(Nm <sup>2</sup> /deg)=4.14 ± 0.22-206±12		Flexió (Nm <sup>2</sup> )→291±6-305±17 Bending (KN)→ 12.7 ± 1.5-14.3 ± 0.4		(Gardner et al., 2010)
Bone-like boiceramic -epoxy based	Epoxy en motlle	Cilindre	No		Compressió (MPa)→ 1396.91±42.92- 1583.09±34.96; Tracció(MPa)→ 1931.98 ± 118.63- 2266.89 ± 162.73		759.83 ± 368.83 [kJ/m <sup>3</sup> ] - 962.65 ± 289.36 [kJ/m <sup>3</sup> ]	Compressió(MPa) → 109.39 ± 27.85- 125.02 ± 21.57 Tracció (MPa)→ 29.63 ± 1.66 - 35,10±1,78		(Kim et al., 2023)

Bone-like boiceramic -epoxy based	HA motlle	Cilindre	No		Compressió(MPa)→1 402.60 ± 61.59- 1599.72 ± 150.37; Tracció(MPa)→ 2263.95 ± 137.20- 2617.47 ± 57.80		689.28 ± 155.16 [kJ/m3 ]- 911.64 ± 111.33 [kJ/m3]	Límit elàstic (MPa)→30.77 ± 0.77-34.16 ± 1.66 Compressió(MPa) → 130.04 ± 28.64- 139.23 ± 15.61 Tracció (MPa)→35.56 ± 1.85 -39.39 ± 1.31		(Kim et al., 2023)
Bone-like boiceramic -epoxy based	YZO motlle	Cilindre	No		Compressió(MPa)→1 285.45 ± 103.97- 1613.84 ± 79.85; Tracció(MPa)→ 2302.19 ± 67.55- 480.57 ± 133.21		735.30 ± 113.88 [kJ/m3]- 839.06 ± 215.80[kJ/m3 ]	Límit elàstic (MPa)→29.27 ± 0.87MPa-36.88 ± 1.27MPa Compressió(MPa) →75.149 ± 28- 137.43 ± 22.69 Tracció (MPa)→37,00± 1,96-40.20 ± 1.39		(Kim et al., 2023)
Bone-like boiceramic -epoxy based	ZO motlle	Cilindre	no		Compressió(MPa)→1 493.41 ± 58.03- 1529.30 ± 37.19; Tracció(MPa)→ 2366.60 ± 161.64- 2559.81 ± 123.21		868.60 ± 153.28[kJ/m3 ]-961.8± 109.43[kJ/m3 ]	Límit elàstic (MPa)→33.66 ± 0.63MPa -34.67 ± 1.76MPa Compressió(MPa) →114.33 ± 46.12 - 131.50 ± 28.23 Tracció (MPa)→38.83 ± 1.16 -40.22 ± 1.20		(Kim et al., 2023)
Swbone+Exster V40 short	Polímer Motlle	Fèmur	No					Compressió-torsió (Nm)→114,3-163,9	5.9 J-7.1 J	(Morishima et al., 2014)
Sawbone+Exster V40 long	Polímer Motlle	Fèmur	No					Compressió-torsió (Nm)→136,9-180,2	7.8 J-9.6 J	(Morishima et al., 2014)
Sawbone 3401	Polímer motlle	Fèmur	No			Torsió→1,29±0,14Nm/de g Compressió→ 84,38±14,37N/mm				(Liu et al., 2017)

Orthbone amb densitat de foam standard	Polímer de poliurè amb foam imprès 3D	Fèmur	No	Compressió $\rightarrow 9.06 \pm 0.41$ MPa		Compressió $\rightarrow 5551.6 \pm 313.3$ N				(Nägl et al., 2022)
Orthbone amb densitat de foam Standard comercial	Polímer de poliurè amb foam amb motlle	Fèmur	No			Compressió $\rightarrow 1403.2 \pm 112.4$ N				(Nägl et al., 2022)
Orthbone amb densitat de foam reduïda	Polímer de poliurè amb foam imprès 3D	Fèmur	No	Compressió $\rightarrow 35.6 \pm 12.07$ MPa		Compressió $\rightarrow 5854.2 \pm 458.7$ N				(Nägl et al., 2022)
Orthbone amb densitat de foam reduïda comercial	Polímer de poliurè amb foam amb motlle	Fèmur	No			Compressió $\rightarrow 2470.3 \pm 268.5$ N				(Nägl et al., 2022)
Synbone	Polímer de poliurè amb foam imprès 3D	Fèmur	No	Compressió $\rightarrow 33.67 \pm 7.12$ MPa		Compressió $\rightarrow 8166.2 \pm 2635.0$ N				(Nägl et al., 2022)
Synbone comercial	Motlle	Fèmur	No			Compressió $\rightarrow 3144.3 \pm 174.3$ N				(Nägl et al., 2022)
Sawbone	Epoxi reforçat amb fibra imprès 3D	Fèmur	No	Compressió $\rightarrow 155$ MPa		Compressió $\rightarrow 6766.0 \pm 175.0$ N				(Nägl et al., 2022)
Sawbone comercial	Motlle	Fèmur	No			Compressió $\rightarrow 9119.3$ N				(Nägl et al., 2022)