



**UNIVERSIDAD DE SEVILLA**  
**Escuela Politécnica Superior**



**Trabajo Fin de Estudios en Ingeniería en Diseño Industrial y  
Desarrollo del Producto**

**Estudio de prótesis producidas por fabricación aditiva con  
recubrimientos superficiales funcionales**

**AUTOR:** Emilio Aceña Pacheco

**TUTORES:** Dr. Ramón Escobar Galindo

Dr. Jesús Hernández Saz

**FECHA:** 14/12/2020

# Estudio de prótesis producidas por fabricación aditiva con recubrimientos superficiales funcionales

Emilio A.P.

## RESUMEN

El objetivo general de este trabajo es una investigación documental sobre los materiales, técnicas y resultados obtenidos de la modificación superficial de sustratos impresos en PEEK u otros materiales obtenibles mediante fabricación aditiva para su aplicación en medicina. En el presente trabajo se han expuesto las principales técnicas de modificación superficial y deposición de capas delgadas, así como los principales biomateriales y el cometido que cumplen en las distintas aplicaciones de los implantes médicos. Además, se han analizado, comparado y discutido un total de 38 estudios, consistiendo estos en revisiones, tesis doctorales, estudios clínicos, *in vivo*, *in vitro* e *in silico*. Para ello, se han revisado publicaciones científicas indexadas en las bases de datos de Google Scholar, Pubmed y Cochrane Library. Los criterios de inclusión han sido aquellos artículos científicos que tratan sobre recubrimientos en implantes que se pueden obtener mediante fabricación aditiva.

Los resultados de la búsqueda bibliográfica indican que, en términos de osteointegración, materiales como el Ti, el TiO<sub>2</sub>, el DLC (*diamond-like-carbon*), el Au, el Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> y en especial la HA (Hidroxiapatita), presentan buenas propiedades osteointegradoras al ser depositados sobre materiales imprimibles en 3D como el PEEK; mientras que las técnicas IBAD (*ion beam assisted deposition*), *spray* de plasma y *dip coating* arrojan buenos resultados en términos de adherencia para HA y Ti sobre PEEK. También se observa en los estudios que la capacidad de adhesión celular aumenta con la rugosidad superficial, por lo que la modificación superficial del PEEK mediante tratamiento con plasmas o sulfonación favorece también la osteointegración de los implantes.

Con respecto a las características biotribológicas de los recubrimientos en PEEK, biomateriales como el DLC, el GLC (*graphite-like-carbon*) y el UHMWPE (*ultra hight molecular weight polyetilene*) presentan buena resistencia a la fatiga y a la abrasión, jugando un papel fundamental los patrones texturales de la superficie resultante en el rendimiento tribológico y la temperatura del sustrato durante la deposición en la adherencia del recubrimiento.

Finalmente, se ha observado que la presencia de iones de plata en recubrimientos de PEEK y otros materiales reduce el riesgo de infección bacteriana, pero interfiere con la capacidad de adhesión y proliferación celular, por lo que ha de aplicarse en recubrimientos inteligentes o en casos donde la infección bacteriana presente un riesgo alto.

Tras la revisión de la bibliografía, se proponen distintas técnicas y materiales a estudiar en futuros experimentos. Para recubrimientos osteointegradores se proponen como materiales la HA, el Ti y el TiO<sub>2</sub>, depositados respectivamente mediante spray de plasma, *sputtering* y HiPIMS (*High Power Pulsed Magnetron Sputtering*). La elección de la técnica para cada material se basa en las características intrínsecas de los mismos, la fuerte adherencia inherente a este tipo de técnicas y la rugosidad final de las capas. Por otro lado, para recubrimientos con fines tribológicos se propone como material el UHMWPE (*Ultra Hight Molecular weight polyetilene*), por su extendido uso en prótesis articulares, y se hace especial hincapié en el uso de patrones texturales que mejoren el desempeño tribológico. Por otro lado, es de especial interés el estudio de las distintas técnicas para depositar nitruros y carburos en PEEK y PEEK-3D, ya que no se tiene constancia en este trabajo de estudios al respecto.

**Palabras Clave:** 3D PEEK, fabricación aditiva, recubrimientos, biomateriales, polieteretercetona.

# **Study of prostheses produced by additive manufacturing with functional surface coatings.**

Emilio A.P.

## **ABSTRACT**

The general objective of this study is a documentary research on the materials, techniques and results obtained from the surface modification of substrates printed in PEEK or other materials obtainable by additive manufacturing for their application in medicine. In the present study, the main techniques for surface modification and deposition of thin layers have been exposed, as well as the main biomaterials and the role they fulfil in the different applications of medical implants. In addition, a total of 38 studies have been analysed, compared and discussed, these consisting of reviews, doctoral theses, clinical, in vivo, in vitro and in silico studies. To this end, scientific publications indexed in Google Scholar, PubMed and Cochrane Library databases have been reviewed. The inclusion criteria have been those scientific articles about coatings on implants that can be obtained through additive manufacturing.

The results of the literature research indicate that, in terms of osseointegration, materials such as Ti, TiO<sub>2</sub>, DLC (diamond-like-carbon), Au, Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> and especially HA, present good osseointegrating properties when deposited on 3D-printable materials like PEEK; while the IBAD (ion beam assisted deposition), plasma spray and dip coating techniques show good results in terms of adherence for HA and Ti on PEEK. In addition, it has been observed in the literature that cell adhesion capacity increases with surface roughness, so that the surface modification of PEEK through treatment with plasmas or sulfonation also favours the osseointegration of the implants.

Regarding the biotribological characteristics of coatings on PEEK, biomaterials such as DLC, GLC (graphite-like-carbon) and UHMWPE (ultrahigh molecular weight polyethylene) present good resistance to fatigue and abrasion, playing a fundamental role the surface textural patterns in the tribological performance and the temperature of the substrate during deposition in the adhesion of the coating.

Finally, it has been observed that the presence of silver ions in PEEK coatings and other materials reduces the risk of bacterial infection, but interferes with cell adhesion and proliferation capacity, so it must be applied in smart coatings or in cases where bacterial infection represents a high risk.

After reviewing the literature, different techniques and materials are proposed to be studied in future experiments. For osseointegrative coatings, HA, Ti and TiO<sub>2</sub> are proposed as materials, deposited respectively by plasma spray, sputtering and HiPIMS (*High Power Pulsed Magnetron Sputtering*). The choice of technique for each material is based on their intrinsic characteristics, the strong adhesion inherent in this type of techniques and the final roughness of the layers. On the other hand, for coatings with tribological purposes, UHMWPE (*ultra-high molecular weight polyethylene*) is proposed as a material, due to its widespread use in joint prostheses, and special emphasis is placed on the use of textural patterns that improve tribological performance. On the other hand, the study of the different techniques to deposit nitrides and carbides on PEEK and PEEK-3D is of special interest, since there is no evidence in this work of studies in this regard.

**Keywords:** 3D PEEK, additive manufacturing, coatings, biomaterials, polyetheretherketone.

## Índice de contenidos

Resumen .....	i
Abstract .....	iii
1. Introducción y justificación .....	1
2. Objetivos .....	4
3. Metodología .....	4
4. Estado de la cuestión .....	7
4.1. Ingeniería biomédica, biomateriales e implantes .....	7
4.2. Mecánicas de fallo en implantes .....	7
4.3. Papel de la ingeniería en el diseño de implantes .....	8
4.4. Introducción a la ingeniería de superficies .....	9
5. Materiales, técnicas y métodos .....	12
5.1. Biomateriales para recubrimientos en el contexto médico.....	12
5.2. Técnicas de modificación superficial con aplicaciones médicas.....	17
5.2.1. Deposición mediante inmersión .....	17
5.2.2. Deposición mediante técnicas sol-gel .....	18
5.2.3. Técnicas PVD .....	19
5.2.3.1. Implantación de iones .....	20
5.2.3.2. Pulverización catódica o <i>sputtering</i> .....	20
5.2.3.3. HIPIMS ( <i>High Power Impulse Magnetron Deposition</i> ) .....	22
5.2.3.4. Proyección térmica ( <i>Thermal Spray</i> ) .....	23
5.2.3.5. IBAD ( <i>Ion Beam Assisted Deposition</i> ).....	24
5.2.3.6. EB-PVD ( <i>Electron Beam PVD</i> ).....	24
5.2.4. Técnicas CVD .....	24
5.2.4.1. Deposición de capa atómica (ALD) .....	26

5.2.4.2. Deposición química de vapor asistida por plasma (PECVD) .....	27
5.3. Evaluación y estudio de propiedades .....	28
5.3.1. Propiedades asociadas la superficie externa de la capa .....	29
5.3.1.1. Tribología, rugosidad y topografía.....	30
5.3.1.2. Estabilidad en el medio .....	33
5.3.2. Propiedades asociadas al volumen del material depositado .....	34
5.3.2.1. Composición y estructura de la capa .....	34
5.3.2.2. Espesor de la capa .....	35
5.3.2.3. Dureza de la capa.....	36
5.3.2.4. Propiedades mecánicas.....	37
5.3.3. Propiedades asociadas a la intercara.....	38
5.3.3.1. Adhesión.....	38
5.3.3.2. Tensiones residuales. ....	39
5.3.4. Otras propiedades: Osteointegración .....	40
6. Resultados .....	41
6.1. Tratamientos superficiales para mejorar la osteointegración .....	43
6.2. Recubrimientos para mejorar la osteointegración.....	48
6.3. Recubrimientos para mejorar las propiedades tribológicas en medicina .....	67
6.4. Recubrimientos para mejorar las propiedades antibacterianas .....	73
6.5. Otros biomateriales imprimibles en 3D.....	76
7. Discusión .....	79
8. Conclusión .....	83
9. Bibliografía.....	86
10. Anexos.....	108

## 1. Introducción y justificación

El presente trabajo de fin de grado consiste en una revisión bibliográfica del estado del arte en la aplicación de recubrimientos funcionales sobre prótesis de PEEK (Polieteretercetona) u otros materiales obtenibles mediante fabricación aditiva y surge de la ausencia de información al respecto. Por ello se ha realizado una revisión bibliográfica de las principales técnicas y materiales que se han utilizado hasta el momento, así como sus principales aplicaciones dentro del ámbito de la medicina.

Existe una gran variedad de biomateriales que se pueden obtener mediante técnicas de fabricación aditiva. Entre ellos, se encuentran metales como el acero inoxidable, el magnesio, el tántalo y las aleaciones de Ti, CoCr y Ni, que pueden obtenerse mediante SLS (*Selective Laser Sintering*), SLM (*Selective laser Melting*) BJ (*Binder Jetting*) y EBM (*Electron Beam Melting*) [1]. Por otro lado, existen también materiales poliméricos como los PLA (ácidos poliácticos), ABS (Acrilonitrilo butadieno estireno), PC (Policarbonatos), PU (Poliesters), el PEKK (Polietercetona) y el PEEK, entre otros, que se suelen obtener por FDM (*Fused Deposition Modelling*) [2]. Entre estos materiales resultan de especial interés en traumatología y ortopedia el ya conocido Ti de grado médico y el PEEK; un material cuyas características, como se explica a continuación, lo postulan como sustituto de tejido óseo en aplicaciones traumatológicas.

El PEEK es un material utilizado en el sector aeroespacial [3], automovilístico [4], la electrónica [5] y la industria alimentaria [6] que fue patentado en 1981 y aceptado en 1990 por la FDA (*Food and Drug Administration*) por sus aplicaciones en odontología y traumatología. A principios de los 90 la empresa Victrex comienza a utilizar PEEK para implantes biomédicos y en 1998 la compañía Invibio Ltd., en Reino Unido, saca al mercado el PEEK OPTIMA como biomaterial implantable de confianza aceptado por la comunidad médica [7]. En 2001 se empiezan a fabricar distintas variantes de PEEK en función de su aplicación por parte de las dos empresas, y en 2009 se produce la liberación de la patente para su fabricación por extrusión por parte de



la empresa Stratasys, lo que permite su fabricación mediante técnicas FFF (*Fused Filament Fabrication*).

La polieteretercetona es un polímero semi-cristalino (30%-35%) y con una temperatura de transición vítrea de 143°C que en el mundo de los biomateriales se ha hecho un sitio entre el titanio y sus aleaciones debido a sus altas prestaciones [6, 8]. El PEEK es un material utilizado en traumatología, odontología y cardiología [9] gracias a su biocompatibilidad, alta resistencia a ataques químicos, alta resistencia a la abrasión, bajo coeficiente de fricción y facilidad de fabricación [6, 8]. Además, el PEEK presenta propiedades de radiolucencia (útil para su visibilidad mediante rayos X o TAC (Tomografía axial computarizada), baja conductividad eléctrica (útil para aplicaciones cardiacas), alto límite de fatiga (útil en aplicaciones articulares) y viabilidad para ser esterilizado en autoclave, mediante vapor, mediante radiación gamma o mediante óxido de etileno [8].

De entre todas estas propiedades, sus características mecánicas lo convierten en el material idóneo para cualquier aplicación médica que incluya tejido óseo, como son el reemplazo de articulaciones o la fijación de fracturas. Pese a todo esto, la utilización del PEEK tiene un inconveniente, y es que al ser un material bioinerte, suele presentar una osteointegración deficiente en aquellas prótesis e implantes que necesitan de una buena sujeción o fusión hueso-implante, lo que hace necesario el estudio de técnicas de modificación superficial y recubrimientos bioactivos para mejorar su rendimiento.

Por otro lado, tras su introducción a finales de los 80, la evolución de las tecnologías de impresión 3D ha permitido cambiar de un modelo de producción en masa de implantes médicos a la fabricación personalizada de los mismos a través de datos obtenidos mediante escáneres o TAC. Hasta ahora, los implantes médicos de PEEK eran fabricados mediante máquinas de control numérico por computadora (CNC) sustrayendo material de un bloque macizo de PEEK. En el esquema de la Figura 1, donde se muestran las diferencias entre el diseño mediante mecanizado tradicional y mediante impresión 3D, se observa que a través de la impresión 3D ya no es necesaria la realización de planos,

puesto que estos se obtienen de la resonancia o TAC, además, no se desperdicia material en la preparación ni el mecanizado de las muestras.

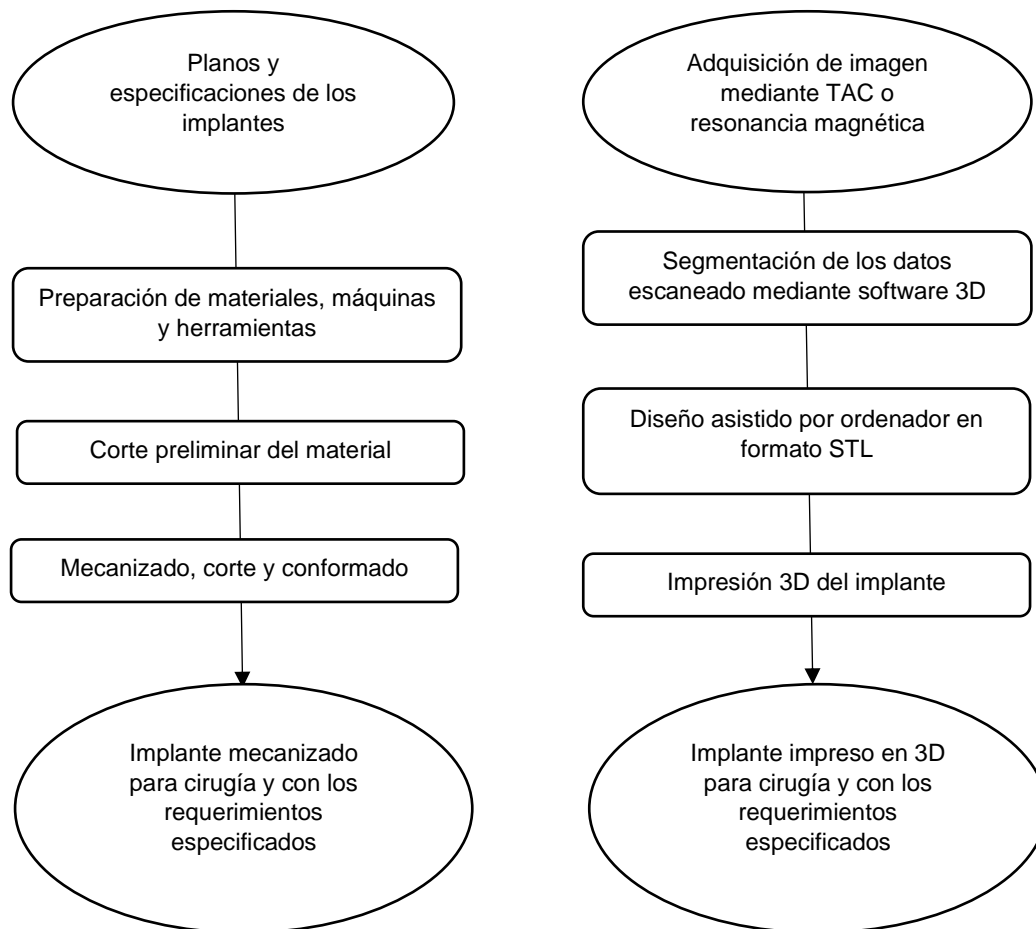


Figura 1: Proceso de fabricación tradicional de implantes de PEEK mediante mecanizado (izquierda) frente proceso de fabricación mediante impresión 3D (derecha) [10]

Con la introducción de técnicas CAD/CAM en cirugía se hace posible la fabricación de implantes médicos personalizados low-cost mediante FFF con el consecuente ahorro económico y de material y la posibilidad de realizar la planeación de las reconstrucciones de defectos quirúrgicos (craneales, maxilofaciales, etc..) o fabricar implantes con geometrías complejas [10, 11].

Mediante el uso de técnicas de fabricación aditiva con biomateriales como el PEEK y técnicas de ingeniería de superficies que se explicaran a continuación, es posible construir implantes y prótesis personalizados y en poco tiempo con

características mejoradas. Este trabajo trata de reunir y explicar los efectos, beneficios y perjuicios de las distintas técnicas y materiales utilizados al modificar superficialmente un implante obtenido mediante impresión 3D.

## **2. Objetivos**

El objetivo general de este trabajo es una investigación documental sobre la aplicación de técnicas de modificación superficial sobre sustratos de PEEK impresos mediante fabricación aditiva para su aplicación en medicina. El proceso de búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de artículos científicos, libros, tesis doctorales y otros trabajos de fin de grado o master. Para ello se han marcado los siguientes objetivos específicos.

- Revisión bibliográfica preliminar.
- Estructuración de los datos revisados y síntesis argumentada de los mismos.
- Elaboración de conclusiones y propuesta de hipótesis y líneas de investigación en base a los datos analizados.

## **3. Metodología**

Según Manuel A. Bobenrieth [12] para definir la estrategia de búsqueda de información es necesario plantear la pregunta de investigación. En este caso la pregunta u objetivo se encuentra definida en apartado anteriores, pero se podría dividir en dos frases o conceptos más representativos:

- Investigación de los recubrimientos que actualmente se utilizan sobre PEEK y otros materiales imprimibles en 3D dentro de la bioingeniería y los métodos mediante los que se aplican.
- Identificación de las técnicas de análisis necesarias para el estudio de recubrimientos y su comportamiento, tanto biológico como mecánico.

Para la búsqueda se ha utilizado principalmente el buscador Google Scholar (el cual abarca las bases de datos de Scopus y Web of Science [13, 14]

Pubmed y Cochrane Library ordenados por relevancia según la configuración de los buscadores. Además de los artículos encontrados directamente a través de los buscadores, se han obtenido documentos mediante citas y vínculos en las distintas publicaciones. El idioma de la búsqueda ha sido el inglés por ser la lengua franca en la comunidad científica, especialmente en la investigación médica. Las palabras clave han sido: *3D printed, additive manufacturing, AM, PEEK, polyetherketone, biomaterials, coatings, surface modification y surface engineering.*

Para los buscadores Pubmed y Cochrane Library se han utilizado sentencias del tipo ((3D printed) OR (additive manufacturing) OR (AM)) AND ((PEEK) OR (polyetheretherketone)) AND ((biomaterials) OR (bio)) AND ((surface modification) OR (coating) OR (surface engineering)) con la opción "texto completo" activada.

Para el buscador de Google Scholar, debido al tamaño de la base de datos, se ha utilizado la opción de búsqueda avanzada para especificar la búsqueda, ya que mediante el uso de operadores booleanos se obtenían 21400 resultados y se complicaba el trabajo de filtrado. Por ello se ha establecido la búsqueda para artículos que cumplan la condición "3D" "PEEK" "Coating" "biomaterial" "surface" en todo el artículo.

### **Criterios de inclusión y exclusión**

Se considera que cumplen los criterios de inclusión los siguientes documentos:

- Aquellos artículos científicos, libros y trabajos de fin de grado o master, partiendo de que se consideran actualizadas sólo aquellas investigaciones publicadas en los últimos 10 años, especialmente en el campo de la medicina.
- Artículos que tratan sobre la aplicación de técnicas de modificación superficial sobre PEEK u otros biomateriales que pueden ser obtenidos mediante fabricación aditiva.

Se considera que cumplen los criterios de exclusión los siguientes documentos:

- Artículos que tratan sobre materiales que no se pueden obtener mediante impresión 3D o aquellos estudios en los que no se han utilizado técnicas de modificación superficial.

### Metodología de búsqueda

A continuación, se muestra en la Figura 2, un esquema del proceso de búsqueda y selección de publicaciones científicas.

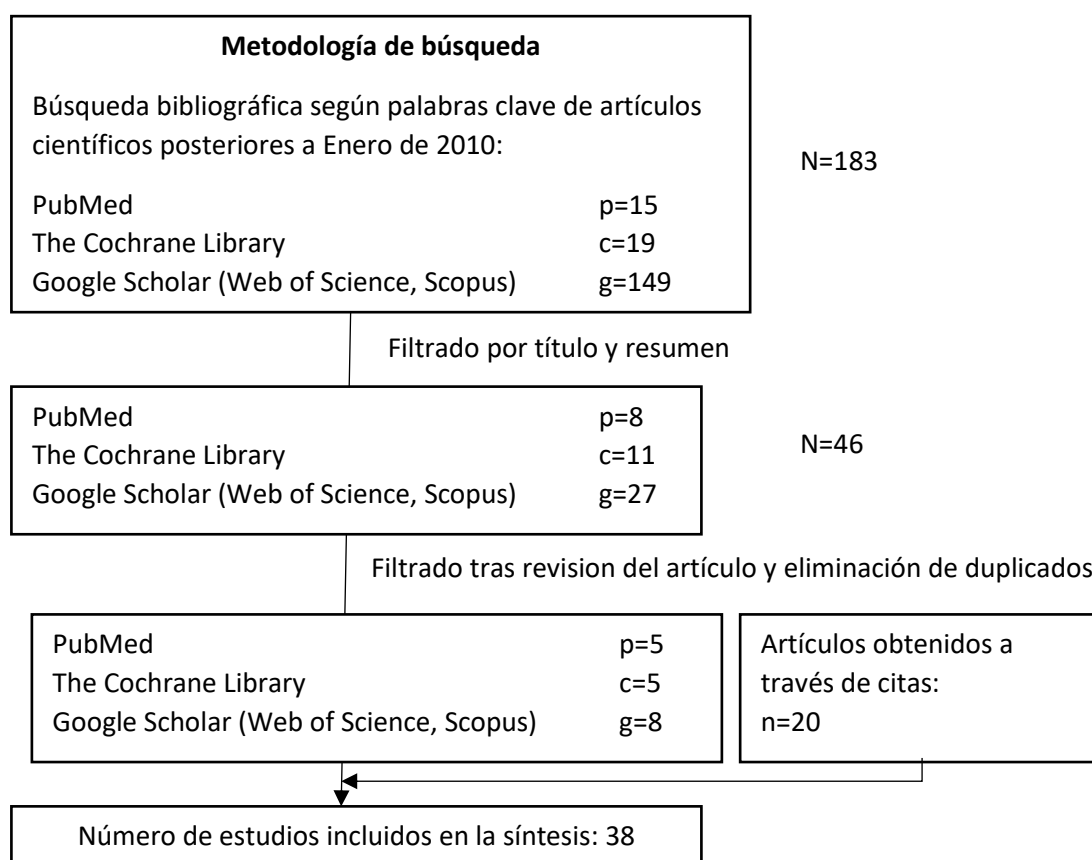


Figura 2: Diagrama de metodología del proceso de búsqueda bibliográfica (p=artículos encontrados en la base de datos de Pubmed; c=artículos encontrados en la base de datos de Cochrane Library; g=artículos encontrados en la base de datos de Google Scholar; n=Artículos obtenidos mediante recomendación o citas de otros artículos.).

## **4. Estado de la cuestión**

En este apartado se explican los conceptos necesarios para entender el funcionamiento de los implantes, las razones por las que fallan y el papel de la ingeniería de superficies a la hora de evitar o reducir estos fallos.

### **4.1 Ingeniería biomédica, biomateriales e implantes**

La ingeniería biomédica es la rama de la ingeniería que utiliza los conocimientos de la ingeniería en el campo de la medicina y la biología para dar solución a las necesidades de esta disciplina. La ingeniería biomédica abarca multitud de disciplinas, como la biomecánica, instrumentación biomédica, ingeniería molecular o celular, biomateriales, productos sanitarios etc... Este trabajo se enfoca en los biomateriales que pueden ser usados como recubrimientos para su uso en implantes de distintos tipos (dentales, articulares, cardíacos, etc..). El objetivo de la aplicación de recubrimientos y la utilización de nuevos biomateriales en implantes de distintos tipos es aumentar su vida útil y evitar los modos de fallo que se explican en el siguiente apartado.

### **4.2 Mecánicas de fallo en implantes**

Tras una operación, el cuerpo humano identifica los implantes como cuerpos extraños, y con el tiempo, si no se anula esta respuesta inmunológica, se acaban formando capas de fibras de colágeno entre el implante y el cuerpo humano. Si la capa formada es demasiado gruesa se da lugar a fibrosis y a un posible encapsulamiento del implante, provocando una pérdida de funcionalidad del mismo y dolor e incomodidad en el paciente.

Otras formas de fallo de un implante son la aparición de partículas originadas por el desgaste o la corrosión del implante (*debris*), la aparición de inflamación o infecciones, la fractura del implante (fragilidad del implante o baja resistencia a la fatiga del mismo), una fijación implante-hueso defectuosa y la pérdida de densidad ósea, comúnmente causada por módulos elásticos demasiado dispares entre el implante y el hueso del paciente (*stress shielding*).

### 4.3 Papel de la ingeniería en el diseño de implantes

Se pueden evitar o reducir la mayoría de los modos de fallo de un implante a través de técnicas de ingeniería de modificación superficial o ingeniería de superficies:

La aparición de fibrosis, infecciones, inflamación o el desprendimiento de partículas se relacionan directamente con la biocompatibilidad y las propiedades tribológicas de la superficie de contacto, por lo que se pueden modificar a través de la aplicación de recubrimientos y capas delgadas.

Por otro lado, la aparición de fracturas y el *stress shielding*, se relacionan con las características mecánicas estructurales del implante y su sinergia con las características del paciente. Esto no se soluciona directamente mediante un recubrimiento, pero la aplicación de una capa de un material biocompatible sobre una matriz o sustrato con propiedades mecánicas más favorables y con menor biocompatibilidad puede dar lugar a un implante con mejor rendimiento que sustituya a aquellos que producen *stress shielding*.

Finalmente, para la mejora de la fijación implante-hueso existen dos aproximaciones compatibles entre sí:

- Una primera aproximación busca un mejor enlace o unión entre el hueso y el implante, para la cual tiene un papel fundamental la topografía superficial del material de contacto. La modificación de la rugosidad y del área superficial pueden proporcionar un medio más adecuado para la adsorción de proteínas y el crecimiento celular, acelerando el proceso de regeneración del hueso y mejorando a corto y largo plazo la osteointegración de los implantes [15–17].
- La otra aproximación consiste en acelerar el crecimiento o la regeneración del hueso mediante la utilización de recubrimientos (orgánicos e inorgánicos) que favorezcan la capacidad de formación de hueso de las células [18]. Para ello se utilizan recubrimientos bioactivos, como la hidroxiapatita (HA) o el Ti de grado médico y sus aleaciones [19–21].

#### 4.4 Introducción a la ingeniería de superficies.

La ingeniería de superficies es la rama de la ingeniería que busca modificar las propiedades de las superficies de los materiales a través procesos como la modificación superficial mediante difusión de átomos hacia el interior del sustrato o la deposición de capas delgadas, dando lugar a un material compuesto con las características básicas del sustrato y características específicas ocasionadas por la modificación de la superficie. Para ello existen variedad de técnicas que se pueden dividir en tres grandes grupos: Tratamientos superficiales, técnicas que utilizan la fase vapor y técnicas que utilizan soluciones para la deposición de recubrimientos. En la Figura 3 [22] se clasifican las distintas técnicas de modificación superficial y se muestran las principales variantes de cada una en función de la forma de aplicar el recubrimiento. Las técnicas que utilizan fase vapor tienen un gran número de variantes cuyas diferencias se deben a la fuente y al método de producción de vapor, dando lugar a dos grandes grupos: Las técnicas PVD (Deposición física de vapor) y las técnicas CVD (Deposición química de vapor).

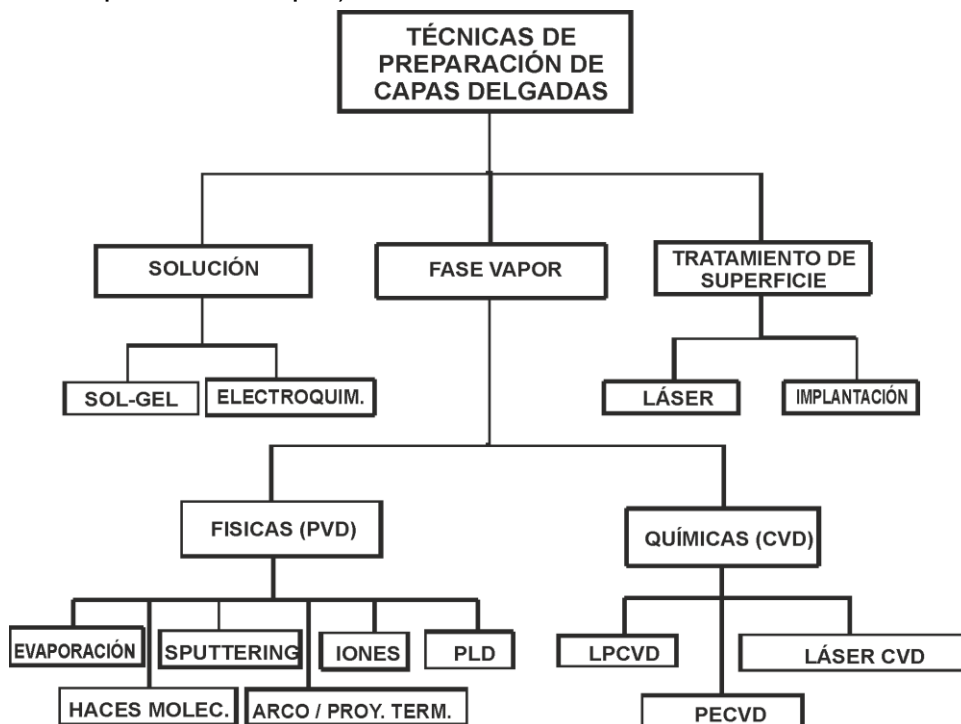


Figura 3: Técnicas de preparación de recubrimientos (PLD = deposición por láser pulsado, LPCVD = técnicas de CVD de baja presión, PECVD = técnicas de CVD asistidas por plasma.) Adaptado de Capas delgadas y modificación superficial de materiales, por J.M Albella Martín [22].



En la aplicación de recubrimientos en implantes médicos de con sustratos de PEEK, Ti y sus aleaciones se emplean variedad de técnicas, desde aquellas que utilizan la fase vapor [23–25] o la fase líquida del material a depositar [26, 27], hasta tratamientos superficiales para cambiar la topografía del material [28, 29]. Las técnicas y materiales empleados durante la modificación superficial influyen en características como la dureza, la adhesión de la capa, el espesor o la homogeneidad, por lo que es importante tener en cuenta ciertos factores en la selección de la técnica a utilizar. Según el Dr. Albella [22], estos factores son:

- Características del material a depositar: Por lo general, las técnicas PVD se suelen utilizar en metales, aleaciones y compuestos metálicos, mientras que se utilizan técnicas CVD para la deposición de compuestos más complejos. Si el material a depositar, los residuos o los gases precursores del mismo pueden ser perjudiciales para el medio ambiente, la tendencia es usar procedimientos físicos, ya que las técnicas CVD pueden presentar efectos nocivos para la salud y el medio ambiente.
- Espesor deseado de las capas y homogeneidad del recubrimiento: Las técnicas CVD suelen dar lugar a recubrimientos de mayor homogeneidad que las PVD e incluso en sustratos geométricamente complejos. Dentro de las técnicas CVD la técnica ALD (*atomic layer deposition*) presenta una homogeneidad muy superior a las técnicas CVD y PVD. Por lo general las técnicas CVD y PVD pueden dar lugar a recubrimientos de entre 1 y 10  $\mu\text{m}$ , mientras que en las técnicas ALD, al depender el espesor del número de ciclos de aplicación, es posible controlarlo a escala atómica. En el apartado 5.2 se explica el funcionamiento de cada una de estas técnicas y sus variantes.
- Densidad y adhesión al sustrato: Estas propiedades están íntimamente relacionadas con la presencia de tensiones internas en la capa depositada y la energía de llegada de las partículas de recubrimiento al sustrato y varían en función del método a utilizar y la compatibilidad del sustrato con el recubrimiento.

- Temperatura del sustrato: La temperatura que puede soportar el sustrato es crucial para la elección de la técnica a utilizar. Las técnicas PVD y PECVD (*Plasma enhanced PVD*) presentan temperaturas de trabajo relativamente bajas.
- Pureza de los materiales depositados y del sustrato: Puede afectar a la aparición de subproductos o inclusiones durante el proceso de deposición.
- Disponibilidad, coste de equipos y problemas de seguridad en el manejo de las materias primas.

La modificación superficial enfocada al ámbito médico persigue, por lo general, una mejora de la biocompatibilidad, la resistencia a la corrosión y la resistencia al desgaste, además de otras propiedades como la bioactividad en casos más específicos como los implantes óseos. Para ello se utilizan recubrimientos cerámicos, como la HA (Hidroxiapatita) [30] o el DLC (*Diamond-like Carbon*) [31]; metálicos, como el titanio comercialmente puro (CP-Ti) [32]; y poliméricos, como el PLGA (Poliácido láctico-glicólico) [33] o el colágeno [34].

## **5. Materiales, técnicas y métodos de evaluación.**

Para el entendimiento de los casos obtenidos en la búsqueda bibliográfica es necesario explicar cuáles son los materiales más comúnmente utilizados como recubrimientos y la función que ejercen estos en el implante, así como las técnicas que se pueden utilizar para aplicarlos y los métodos para evaluar la calidad de los recubrimientos.

### **5.1 Biomateriales para recubrimientos en el contexto médico**

A pesar de que no todos los biomateriales que se van a exponer a continuación se han aplicado como recubrimiento en implantes de PEEK, como es el caso del acero inoxidable o las aleaciones Co-Cr, merece la pena al menos mencionarlos, ya que son susceptibles de ser utilizados en futuros estudios sobre sustratos de PEEK. Los principales recubrimientos utilizados en el sector médico se pueden dividir en dos grandes grupos, los orgánicos y los inorgánicos:

Los **recubrimientos orgánicos** son, por lo general, materiales que podrían crearse de manera natural en el cuerpo humano y que buscan recrear el entorno biológico natural en los componentes que se implantan. Los recubrimientos orgánicos suelen ser elásticos y ajustables, además de presentar otras propiedades específicas de cada material. Como desventaja, no favorecen las propiedades mecánicas y presentan baja resistencia y poca efectividad si se da lugar a una infección [21]. Los recubrimientos orgánicos tienen como función prevenir respuestas inflamatorias, mejorar o evitar la adhesión celular o de bacteria. Algunos de los más comunes son:

- **Recubrimientos de colágeno:** Se utilizan en implantes dentales y óseos por su nula toxicidad y su facilidad para crear enlaces entre el hueso y el implante, como en el estudio de Ya-Wei Du *et al.* (2019) en el cual se aplica un recubrimiento de colágeno mediante inmersión sobre un sustrato de PEEK, fomentando la osteogénesis [34]. Se trata de un material caro y que puede acarrear problemas si se da lugar a una infección [35].
- **Recubrimientos de polietilenglicol (PEG):** Favorece la adsorción de células y es resistente a la adhesión de proteínas y los ataques bacterianos, pero presenta baja efectividad y posibles respuestas inflamatorias [21].
- **Poliácido láctico (PLGA):** Presenta baja toxicidad y previene la adhesión de bacterias. Como desventaja se degrada con el tiempo y su resistencia mecánica se puede ver afectada por el peso molecular y el índice de polidispersidad [21]. En los estudios de Ngi-Chiong Lau *et al.* (2019) [33] se utiliza como recubrimiento mediante inmersión sobre un sustrato de PEEK impreso en 3D que permite la liberación de antibióticos in vitro durante al menos 28 días.

Los **recubrimientos inorgánicos** pueden ser bien de **tipo metálico**, con multitud de aplicaciones en reparación y sustitución de tejido óseo, o bien de **tipo cerámico**, las cuales se utilizan en odontología o traumatología también por sus propiedades osteoconductoras y su excelente resistencia al desgaste en prótesis articulares. A continuación, se clasifican y explican los recubrimientos cerámicos

y metálicos y sus posibles aplicaciones como recubrimientos en biomedicina y en sustratos de PEEK:

En cuanto a los **materiales cerámicos**, a pesar de su dureza y sus propiedades bioactivas, esta misma bioactividad puede crear lesiones en el hueso si los implantes necesitan revisión y ser retirados tras su implantación. Por otro lado, debido a sus elevados módulos elásticos pueden dar lugar a fenómenos de *stress shielding*, que como se explica en la introducción, resultan en una pérdida de densidad ósea y fallo del implante [21]. En los estudios de B.J. McEntire *et al.* (2015) [36] y de H. Gul *et al.* (2020) [37] se clasifican los distintos tipos de biocerámicas en base a su composición:

- Cerámicas de alúmina: Cerámicas compuestas de óxido de aluminio y pequeñas trazas de otros óxidos. Se caracterizan por una dureza solo inferior a la del diamante, baja resistencia a la flexión y excelente resistencia a compresión. Se utilizan para mejorar las características tribológicas, como es el caso de las superficies de deslizamientos en prótesis articulares [38].
- Cerámicas basadas en zirconio: Se utilizan en implantología dental como material estructural debido a sus propiedades mecánicas y su excelente resistencia a la fatiga. En biomedicina se puede utilizar como recubrimiento para mejorar las propiedades tribológicas en implantes articulares, como es el caso de  $ZrO_2$  [39].
- Cerámicas basadas en las diferentes formas del carbono: Se caracterizan por su buena estabilidad química, biocompatibilidad, tromboresistencia y características estructurales similares a las del hueso. El carbón pirolítico se utiliza como recubrimiento de implantes del aparato circulatorio debido a su superior tromboresistencia. El carbono en forma de DLC también se utiliza como recubrimiento gracias a sus propiedades tribológicas, su resistencia a la corrosión y hemocompatibilidad. Se utilizan actualmente en *stents* (tubos de tamaño reducido que se colocan en estructuras huecas del cuerpo humano como venas, arterias o uréteres para mantenerlas abiertas) y válvulas cardiacas pero hay estudios como el de

J. Huang *et al.* (2014) [40] o C.A. Love *et al.* (2013) [41] que plantean la posibilidad de ser utilizados en implantes articulares y como recubrimientos por sus propiedades tribológicas. Se han utilizado como recubrimientos en PEEK obtenido mediante mecanizado tradicional para mejorar su propiedades tribológicas [31]. También se ha utilizado en los últimos años óxido de grafeno para recubrir sustratos de PEEK mediante *dip coating* y obtener propiedades antibacterianas y favorecer la formación de tejido óseo [42].

- Cerámicas basadas en fosfato de calcio: Se trata de materiales bioactivos y bio-absorbibles similares a las partes inorgánicas de dientes y huesos. Se utilizan en traumatología y odontología por su tendencia a enlazarse químicamente con el tejido óseo. Se pueden encontrar en biomedicina en forma de hidroxapatita (HA o HAP), la cual se puede aplicar como recubrimiento de implantes para mejorar la osteointegración [30, 43–46]; o en forma de  $\beta$ -Fosfato tricálcico ( $\beta$ -TCP), el cual ha utilizado con éxito como recubrimiento en PEEK y otros materiales [30], se puede procesar con técnicas 3D [47] y acepta ser mezclado con materiales poliméricos como el PEEK para la creación de materiales compuestos de módulos elásticos ajustables al del hueso humano y con osteointegración mejorada [48].
- Cerámicas basadas en la sílice: Pueden encontrarse en forma de silicatos de calcio, aluminosilicatos y nitruro de silicio [36]. Los silicatos de calcio se caracterizan por su capacidad de osteosíntesis y osteointegración. Los aluminosilicatos se utilizan en restauración dental al ser tratados con ácido. Por último, el nitruro de silicio presenta buena osteointegración y potencial antibacteriano, además de buena resistencia al desgaste y buenas características mecánicas. No se tiene constancia de otras biocerámicas que se hayan utilizado como sustrato [49–51] y a su vez como recubrimiento en implantes espinales de PEEK [52] o implantes que requieren de superficies de deslizamiento o en contacto con sangre [53].

Con respecto a los **biomateriales metálicos**, en el estudio de Long Bai *et al.* (2019) [54] se hace inventario de los principales metales susceptibles de ser utilizados en implantología gracias a su biocompatibilidad:

- El titanio y sus aleaciones: El Titanio (C-Ti) puro y la aleación Ti-6Al-4V son los más utilizados debido a su biocompatibilidad [55] pero hay otras posibles aleaciones como las Ni-Ti o las Ti-Nb [54]. Nitruros de Ti como el Ti-N, el Ti-O-N o el Ti-Al-N son también materiales con buena biocompatibilidad y resistencia a la corrosión [56]. El Ti puro y sus aleaciones se puede utilizar en cirugías maxilofaciales, craneales, dentales, espinales, fracturas de hueso, reemplazo de articulaciones en incluso como andamio óseo. Su principal desventaja es que no presentan gran resistencia al desgaste, pero se ha demostrado que enlaza bien con el hueso, por lo que es viable su aplicación como recubrimiento en sustratos de menor modulo elástico, como demuestran los estudios de B. C. Cheng *et al.* (2020) en los que se aplica como recubrimiento sobre sustratos de PEEK y PEKK [32].
- Aleaciones Co-Cr: Se utilizan principalmente en implantología dental y articulaciones debido a la excelente resistencia a la corrosión y resistencia al desgaste, la más común es Co-Cr-Mo. Puede ser utilizado para recuperar fracturas en forma de andamio óseo, para reemplazo de articulaciones o en recubrimientos depositados mediante LENS (*Laser Engineered Net Shaping*) en componentes biomédicos, como indica el estudio de J. Michael Wilson *et al.* (2012) [57].
- Acero inoxidable: El acero inoxidable 316L SS es uno de los materiales más utilizados y durante más tiempo debido a su buena resistencia mecánica y su bajo coste. Se utiliza con alto grado de porosidad para evitar la incompatibilidad de módulos elásticos entre el mismo y el hueso [58]. Se utiliza en implantes craneales, maxilofaciales, dentales, fracturas y reemplazo de articulaciones. Se utiliza principalmente como componente estructural, pero hay estudios que contemplan la posibilidad de aplicarlo como recubrimiento en materiales más ligeros [59].

- Metales de alto coste y metales preciosos como el tántalo poroso, el cual presenta un bajo módulo de elasticidad y alta resistencia a la corrosión [60] y puede ser utilizado como recubrimiento radiopaco [61]. Otros materiales pertenecientes a este grupo y fundamentalmente usados en implantología dental son el oro, el platino, la plata (por sus propiedades antibacterianas) y sus aleaciones [62].
- Metales degradables [54]: Utilizados principalmente en regeneración de tejido óseo mediante andamios óseos. Algunos ejemplos son el zinc o el magnesio, el cual se encuentra presente de forma natural en el cuerpo humano, favorece el crecimiento de las células y se ha aplicado correctamente en sustratos fabricados en PEEK, como indica el estudio de X. Yu *et al.* (2017) [61], en el que se aplica un recubrimiento de Mg mediante deposición en fase vapor, dando como resultado un implante con excelentes propiedades antibacterianas.

## **5.2 Técnicas de modificación superficial con aplicaciones médicas**

A continuación, se explican las principales técnicas utilizadas en modificación superficial en el ámbito de la medicina, sus principales aplicaciones y algunos de los materiales más susceptibles de ser depositados mediante las mismas en sustratos de PEEK o materiales similares fabricables mediante impresión 3D.

### **5.2.1 Deposición mediante inmersión**

Se utiliza principalmente en bobinas, guías o catéteres urinarios con el objetivo de concederles una lubricidad determinada o permitir la liberación de fármacos en el tiempo, aunque también se puede utilizar en recubrimientos de implantes metálicos.

El proceso, representado en la Figura 4 se divide en cinco partes: Inmersión, extracción, deposición, drenaje y evaporación y secado del sustrato en el tanque. La extracción es etapa más importante del proceso, ya que las propiedades de la capa dependen en gran medida de la velocidad de extracción, las vibraciones de la máquina y de la viscosidad del líquido. Es un proceso que

se puede realizar manualmente o de forma mecanizada y en el que se deben controlar los parámetros mencionados para evitar defectos de homogeneidad, texturas, poros, etc.

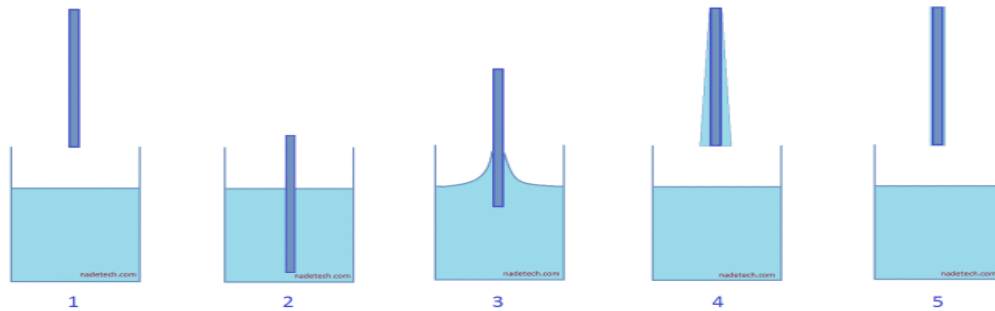


Figura 4: Fases en la deposición por inmersión. (1) Inmersión. (2) Extracción. (3) Deposición. (4) Drenaje. (5) Evaporación y secado.

Este proceso ha sido utilizado en sustratos fabricados en PEEK en el estudio de Juan F.D. Montero *et al.* (2017) [63], los cuales fueron introducidos en ácido sulfúrico para formar una capa de sPEEK (PEEK sulfonado) y evitar la aparición de películas bacterianas alrededor del implante. También se utiliza este método en los experimentos de Ling Ouyang *et al.* (2018) [42] para recubrir sustratos de sPEEK con GO (óxido de grafeno), obteniendo una superficie biocompatible, con propiedades antibacterianas y que estimula el crecimiento óseo.

### 5.2.2 Deposición mediante técnicas sol-gel

Las técnicas sol-gel permiten la preparación de capas delgadas de óxidos de alta pureza a bajas temperaturas. El proceso “sol-gel” consiste en una mezcla de alcóxidos, agua y disolvente que con ayuda de un catalizador desencadenan un proceso de hidrólisis y condensación dando lugar a un coloide de partículas en suspensión en fase líquida llamada “sol”. Este coloide va disminuyendo su fluidez hasta convertirse en un material sólido, de aspecto gelatinoso y poroso llamado “gel”. Finalmente, tras un proceso de secado o curado en el cual se expulsa el agua y el disolvente, se obtiene la matriz porosa con las propiedades finales. Para la fabricación de capas delgadas y recubrimientos existen multitud de métodos, a continuación, se exponen:



*Dip coating*: Es el mismo proceso explicado al principio del apartado. Se trata de un proceso de bajo coste que puede ser aplicado en sustratos de gran tamaño y formas irregulares. Por otro lado, requiere grandes cantidades solución y no es útil para crear multicapas. Se utiliza en los experimentos de T. Shimizu *et al* (2015) [64] para aplicar un recubrimiento de TiO<sub>2</sub> sobre sustratos de PEEK pretratados con plasma o arenado y con postratamiento en ácido para activar la superficie y favorecer el crecimiento de tejido óseo.

*Spin coating*: Se utiliza principalmente en sustratos planos. Consiste en la deposición del sol, activación y desactivación del centrifugado y la evaporación o curado. La velocidad de centrifugado permite controlar el espesor de la capa. Esta técnica permite utilizar pocas cantidades de sol y es muy útil para crear multicapas de forma rápida, aunque puede dar lugar espesores de capa no homogéneos y necesita de sustratos pequeños y no muy irregulares para ser aplicada con efectividad. Se utiliza en los estudios de Barkarmo *et al.* (2013) [65] para recubrir 18 implantes cilíndricos de PEEK y evaluarlos *in vitro* e *in vivo* [22].

*Spray coating*: Consiste en la deposición mediante atomización o nebulización del sol. Para ello es necesaria una viscosidad muy baja del sol y que la superficie del sustrato sea lo bastante hidrofílica para favorecer la coalescencia de las gotas. Su principal ventaja es que si se automatiza permite la aplicación de recubrimientos en serie y a gran velocidad [27].

En biomedicina se utilizan con gran variedad de aplicaciones, en el estudio de S. Agarwal *et al.* (2016) [66] se utiliza para mejorar la biocompatibilidad, y resistencia de los implantes mediante PLGA-silano y se explica que además podría servir como método de liberación de fármacos o sustancias bioactivas desde el implante.

Existe además una variante de éste método empleado para recubrimientos de HA en la que se aplica la técnica en SBF (*simulated body fluid*) durante varias semanas a 37° [26]. Esta variante se conoce como recubrimiento biomimético.

### 5.2.3 Técnicas PVD

A continuación, se explican las principales técnicas físicas de deposición en fase vapor que, según varios estudios, pueden utilizarse en sustratos de PEEK. Las técnicas PVD se basan en la deposición del recubrimiento en fase vapor a través de calentamiento o mediante el bombardeo de partículas de alta energía. Por lo general, las técnicas PVD permiten obtener recubrimientos con buena resistencia a la corrosión, gran dureza, buena biocompatibilidad, buena adhesión y buena homogeneidad. Se utilizan en materiales como el TiN, CrN, ZrN y otros nitruros para recubrir instrumentos quirúrgicos y en materiales como el Ti, HAP, Ag, Cr, Ta, DLC, Zr y sus aleaciones para recubrir todo tipo de implantes [67]. Algunas de ellas son el método de implantación de iones, pulverización catódica, HIPIMS (High Power Impulse Magnetron Deposition), plasma spray, IBAD o EBPVD (Electron Beam PVD).

#### 5.2.3.1 Implantación de iones

Se trata de un proceso mediante el cual iones de alta energía (10 eV - 1 MeV) son acelerados e impactan en el sustrato a profundidades entre 100 y 1000 nm, modificando las propiedades superficiales del mismo. En medicina se utiliza para mejorar la resistencia al desgaste, la corrosión, dureza y la lubricidad en implantes. Puede aplicarse directamente sobre el sustrato como en el estudio de H. Feng *et al.* (2016) [68] en el que se implantan átomos de plata sobre sustratos de titanio para mejorar sus propiedades antibacterianas; o sobre una capa depositada, como en el estudio de K. Panda *et al.* (2013) [69], en el cual se estudia la mejora de las propiedades tribológicas en la implantación de iones N<sup>+</sup> sobre capas NCD en sustratos de silicio. Los tipos de iones más utilizados y sus aplicaciones son los siguientes:

En general, la implantación de iones en metales, aleaciones, recubrimientos DLC y otras capas delgadas permite modificar las propiedades de la superficie, su microestructura, morfología y composición para adaptar la superficie o formar un recubrimiento con las condiciones deseadas. Se utiliza comúnmente en PEEK para mejorar las propiedades químicas y mecánicas en base al tipo de ion implantado (dureza, corrosión, propiedades antibacterianas,

etc...). Algunos ejemplos son los estudios de Tao Lu et al. (2015), en el cual se aplica un recubrimiento de iones de Ta mediante PIII (Plasma inmersión ion implantation) sobre sustratos de PEEK para mejorar las propiedades mecánicas y osteogénicas de la superficie; o el estudio de K. Gan et al. (2016), en el cual se tratan mediante N<sub>2</sub>-PIII (Nitrogen plasma inmersión ion implantation) varios sustratos de PEEK, obteniendo superficies con mayor actividad biológica y propiedades antibacterianas.

### 5.2.3.2 Pulverización catódica o *sputtering*

La deposición por pulverización catódica o *sputtering* por magnetrón, representada en la Figura 5, es una técnica PVD consistente en un bombardeo intenso de iones producidos en una descarga eléctrica en forma de plasma sobre un material llamado blanco de *sputtering*. El choque de los iones con la superficie del blanco provoca que sus átomos se desprendan y pasen a la fase vapor para así depositarse sobre el sustrato [25].

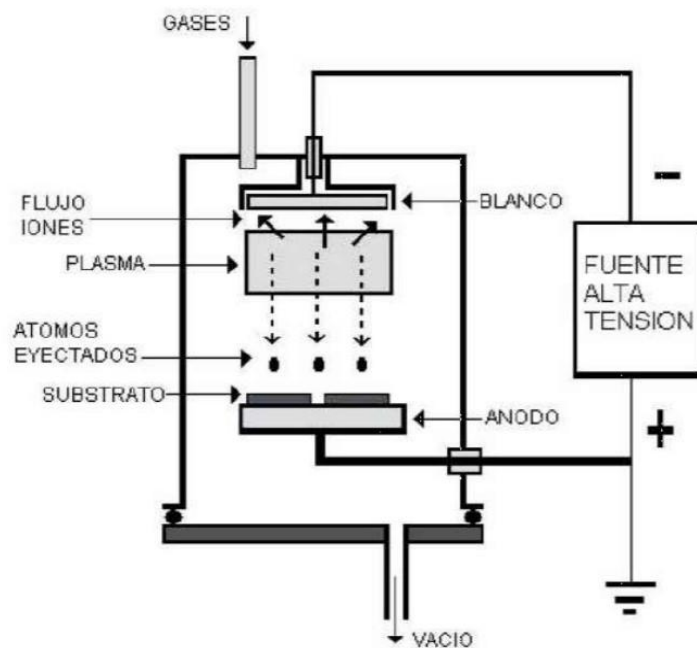


Figura 5: Esquema del proceso de deposición por sputtering. Adaptado de Capas delgadas y modificación superficial de materiales, por J.M Albella Martín [22]

Este proceso permite utilizar gran variedad de materiales y de alto punto de fusión, incluyendo cerámicas y compuestos (manteniendo la composición). Adicionalmente, es un proceso que permite controlar la velocidad de deposición en función de la velocidad de erosión del blanco y que consigue una muy buena adherencia de la película depositada gracias la energía de llegada de los átomos pulverizados al sustrato.

Con respecto a las desventajas de esta técnica, se requiere de giro constante de las piezas a recubrir para conseguir un espesor homogéneo en sustratos de formas complejas y puede dañar sustratos sensibles a la temperatura. Además, debido a la alta energía de llegada de los iones pueden aparecer tensiones en el material depositado.

En el campo de la medicina se usa la pulverización catódica en TiN y Ir<sub>2</sub>O<sub>3</sub> para electrodos de marcapasos según indica D.A. Glocker (2016) [70], aunque también se utiliza el TiN, el ZrN y otros nitruros y carburos para mejorar la dureza en implantes articulares y recubrimientos de herramientas quirúrgicas como indican los estudios de A. Shanaghi *et al.* (2018) [71] o J. Kadlec *et al.* (2014) [72]. Puede ser utilizado con DLC tanto para herramientas como para implantes, debido a su fácil manufactura y sus propiedades físico-químicas. El Ta y el Au puede ser depositados con este método en capas de hasta 10 micrómetros en *stents* para aumentar su radiopacidad y el Ag puede ser depositado por sputtering para obtener propiedades antibacterianas, según los estudios de C. Park *et al.* (2016) y de N. Donkov *et al.* (2020) [73], respectivamente.

### **5.2.3.3 HIPIMS (*High Power Impulse Magnetron Deposition*)**

La técnica HiPIMS se basa en el método convencional de *sputtering* por magnetrón, pero generando impulsos cortos de alta energía para conseguir una mayor ionización del plasma (la cual permite introducir más especies activas) y evitar la formación de arcos, los cuales pueden provocar elevadas temperaturas que derriten el blanco. Las principales ventajas de HiPIMS con respecto al *sputtering* convencional son (i) evita la formación de arcos, (ii) la energía promediada es la misma que *sputtering* convencional y (iii) permite que el blanco

se enfríe en los periodos sin pulso. Por otro lado, la tasa de deposición es muy inferior a la obtenida mediante *sputtering* convencional (alrededor de un 30%).

Esta técnica se utiliza en los estudios de Y. Yang *et al* (2015) [74] para aplicar una capa de TiO<sub>2</sub> sobre un sustrato de PEEK, de los cuales se obtiene que es posible controlar la concentración de las fases anatasa y rutilo del Ti a través de la manipulación de la presión y las proporciones de O<sub>2</sub> y Ar, consiguiendo así un recubrimiento con mayor adhesión que mediante *sputtering* convencional y con buena capacidad de formación de tejido óseo.

#### 5.2.3.4 Proyección térmica (*Thermal Spray*)

El proceso de proyección térmica consiste en arrojar partículas fundidas o semifundidas del material a depositar sobre un sustrato, donde se solidifica para formar el recubrimiento. Existen numerosas variantes de este método en función de la forma de fusión y proyección del material, como las que se muestran en la Figura 6.

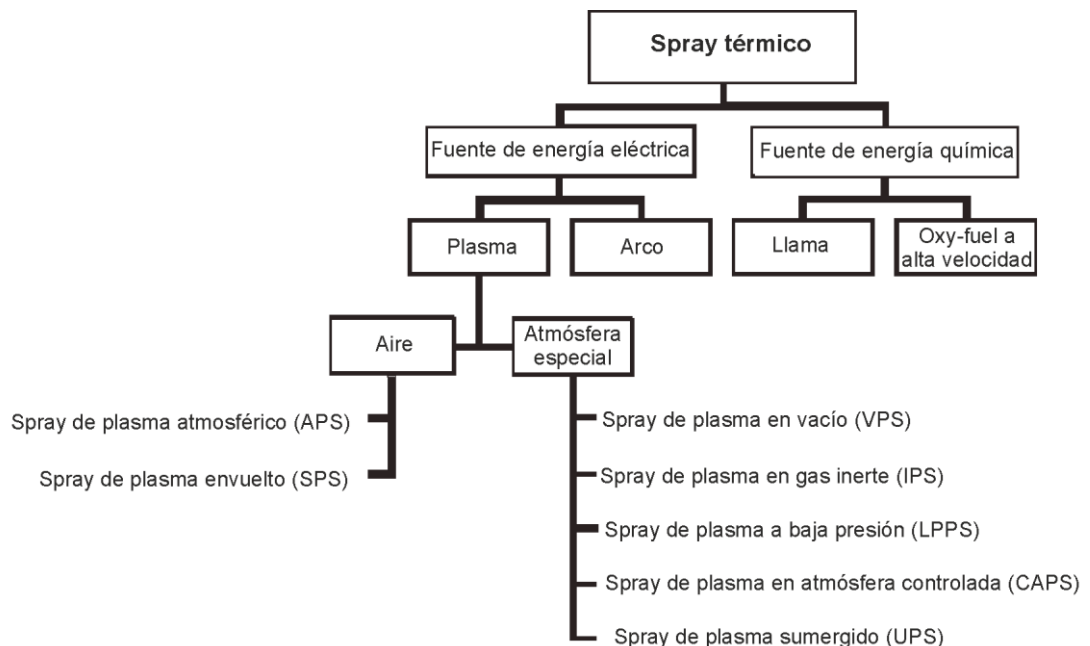


Figura 6: Distintos procesos de deposición por proyección térmica. [75]

Dentro de todas las variantes de la Figura 6 es común la utilización de spray de plasma para la aplicación de recubrimientos de Ti y HA en sustratos de PEEK como indica la revisión de P. Robotti *et al.* (2019) [75], de la que se concluye que los procesos de proyección mediante plasma en vacío (VPS), en condiciones atmosféricas (APS) y en atmósferas controladas (CAPS), son útiles en casos de regeneración de tejido óseo y preservan la integridad del sustrato.

Por otro lado, también existe una variante de los procesos de proyección llamada *cold spray* [76], en el cual se calienta el gas para obtener una velocidad supersónica en la boquilla del soplete o pistola y, al pasar por la misma, el gas se expande y se enfría rápidamente, proyectando las partículas en estado sólido sobre el sustrato y formando el recubrimiento. Este proceso se ha utilizado para depositar con éxito HA en sustratos de PEEK mecanizado, como indica el estudio de J. Lee *et al.* (2017) [77].

#### **5.2.3.5 IBAD (Ion beam Assisted *Deposition*)**

Las técnicas IBAD consisten en la aplicación simultánea del método de implantación de iones con otras técnicas PVD, lo que según la configuración, permite conseguir recubrimientos más duros o con muy buena adherencia. Para su aplicación en biomedicina se tienen los experimentos de C. Yao *et al.* (2007) [78] en los que se aplican recubrimientos de Ti y Au mediante IPD (*Ionic Plasma Deposition*) en sustratos de PEEK, UHMWPE (*Ultra High Molecular Weight Poly Ethylene*) y PTFE (politetrafluoretileno) para conseguir topografías a escala nanométrica que apoyen la proliferación de células óseas. Otro estudio de A. Kumar *et al.* (2017) [81] se recubre una muestra de PEEK con TiO<sub>2</sub> mediante AIP (*Arc Ion Plating*) y se compara el potencial osteogénico con una muestra de material compuesto de TiO<sub>2</sub>/PEEK y una muestra de PEEK puro, obteniendo resultados favorecedores para la muestra recubierta.

#### **5.2.3.6 EB-PVD (Electron Beam PVD)**

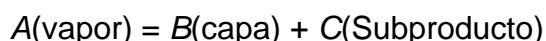
Las técnicas EB-PVD son técnicas de vacío que pueden ser utilizadas en sustratos de PEEK para depositar materiales como el TiO<sub>2</sub> sin deteriorar las propiedades del sustrato, como en el estudio *in vivo* e *in vitro* de C.M. Han *et al.*

(2009) [81], donde se consigue un recubrimiento sobre PEEK con potencial para aplicaciones de regeneración de tejido óseo. Consisten en la generación de un haz de iones a partir de un filamento de tungsteno que transforma el blanco en fase vapor para recubrir todo en la cámara de vacío. Entre sus ventajas está la alta tasa de deposición, lo que permite ser implementado de manera industrial. Por otro lado, presenta dificultad para recubrir sustratos de geometrías complejas.

#### 5.2.4 Técnicas CVD

Como se explica anteriormente, las técnicas CVD se basan en la reacción de uno o varios compuestos en fase vapor para dar lugar a una capa o recubrimiento sólido. Para ello es necesario activar estos compuestos mediante calor (termal CVD), plasma (PECVD), laser (LECVD), presión (APCVD, UHVCVD), o agentes químicos o una combinación de ellos (ALD), dando lugar a las distintas técnicas [22, 24].

Durante el proceso se pueden dar lugar a diferentes reacciones químicas de los gases precursores (pirólisis del metano para obtener DLC, nitruración, carburación, etc.) que dan lugar a la capa depositada y a un subproducto que es desorbido y tras pasar de nuevo a fase vapor, es extraído por el sistema de vacío.



El proceso completo es el que se ilustra en la Figura 7: se transportan los átomos a la superficie de la capa en fase vapor (A), se produce una difusión de los átomos de A a través de la capa superficial y se produce una adsorción de A sobre la superficie y una difusión superficial de A. Posteriormente tiene lugar la desorción de los subproductos (C), los cuales son evacuados por medio del sistema de vacío. Finalmente se produce la nucleación de la capa B y esta comienza a formarse.

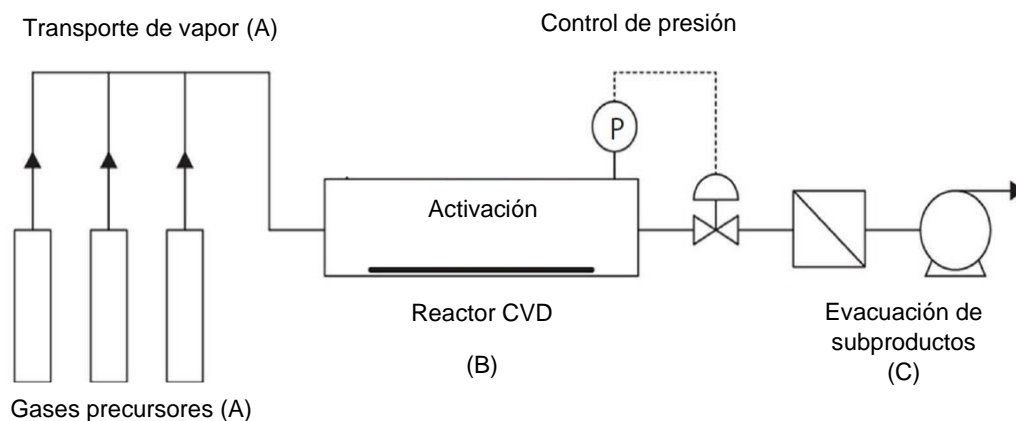


Figura 7: Esquema del proceso de deposición CVD

En los siguientes subapartados se explican las técnicas ALD y PECVD, las variedades de CVD más comúnmente utilizadas en biomedicina y en sustratos poliméricos como el PEEK. Se han obviado algunos procedimientos CVD como el CVD de alambre caliente (HWCVD) o los *Cold/Hot Wall* CVD por ser poco recomendables para su aplicación en sustratos de PEEK, ya que su temperatura de operación está comprendida entre los 800°C y los 2000°C, siendo la temperatura de fusión del PEEK de 343 °C.

#### 5.2.4.1 Deposición de capa atómica (ALD)

La técnica de deposición de capa atómica se diferencia de otras técnicas en que los gases precursores se depositan de manera secuencial y por separado en monocapas que reaccionan entre ellas, como se muestra en la Figura 8. Esto permite la deposición de capas delgadas con gran control del espesor y excelente uniformidad, obteniendo así recubrimientos de buenas cualidades a bajas temperaturas permitiendo depositar variedad de óxidos, nitruros, sulfatos y fosfatos; o mediante plasma, que permite evitar la formación de enlaces no deseados a través de radicales reactivos como H u O [22]. Una desventaja de esta técnica es la dificultad para encontrar gases precursores de ciertos materiales, como los elementos metálicos.



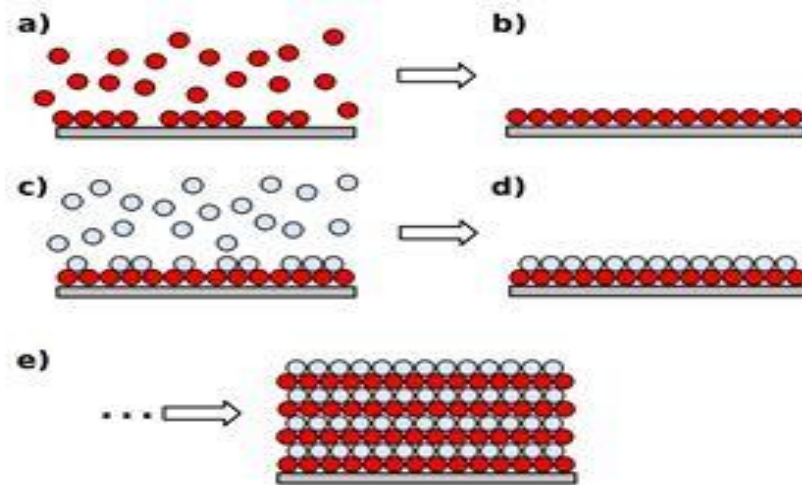


Figura 8: Esquema de ciclo de deposición ALD. (a) El primer gas precursor se introduce en la cámara y es adsorbido por el sustrato. (b) El exceso de gas precursor es evacuado de la cámara. (c) EL segundo gas precursor se introduce en la cámara y reacciona con el primero. (d) El exceso de gas precursor es evacuado de la cámara. (e) Se repite el proceso

Para su aplicación en biomedicina, permite la aplicación de recubrimientos de  $\text{TiO}_2$  y  $\text{ZnO}$  a bajas temperaturas. Por otro lado, la capacidad de tener un control del espesor y la uniformidad al nivel del Angstrom, incluso en sustratos de geometrías complejas, lo convierte en un método interesante para su aplicación en implantes, biosensores y aplicaciones de a nivel microscópico. Concretamente, en los estudios de M. Kemell *et al.* (2008) [82] se utiliza esta técnica en sustratos de PEEK y otros polímeros para aplicar capas de  $\text{TiO}_2$  y  $\text{Al}_2\text{O}_3$  a una temperatura de entre  $80\text{-}250^\circ\text{C}$ , consiguiendo capas bien adheridas y con menor ángulo de humectancia, lo cual podría relacionarse con una mejor actividad celular en la superficie de los implantes.

Aunque mediante técnicas ALD se pueden depositar capas delgadas de manera uniforme y con un gran control del espesor de capa, uno de sus problemas es la dificultad para depositar metales, al no encontrar precursores para ellos. No obstante, es posible depositar capas metálicas de cobre, tungsteno, níquel, titanio y tántalo a través de técnicas ALD potenciadas con plasma [83].

### 5.2.4.2 Deposición química de vapor asistida por plasma (PECVD)

El plasma es un estado de la materia que consta de especies (átomos o moléculas neutras, iones, electrones, radicales químicos) cargadas eléctricamente mostrando un comportamiento colectivo y suelen dividirse en dos tipos: plasmas térmicos, que funcionan como generador de energía térmica; y plasmas no térmicos, generados mediante fuertes corrientes eléctricas y de menor temperatura. Las técnicas PECVD se basan en la excitación mediante descarga eléctrica de los gases precursores para formar un plasma no térmico o “plasma frío” que genera un medio muy reactivo químicamente, permitiendo la deposición a temperaturas mucho menores (entre la temperatura ambiente y unos 300-400) [22, 84]. La Figura 9 esquematiza el proceso PECVD, donde se expone el sustrato a los gases precursores en la región de descarga de plasma, formándose así la capa delgada y evacuando los compuestos residuales a través de un sistema de vacío.

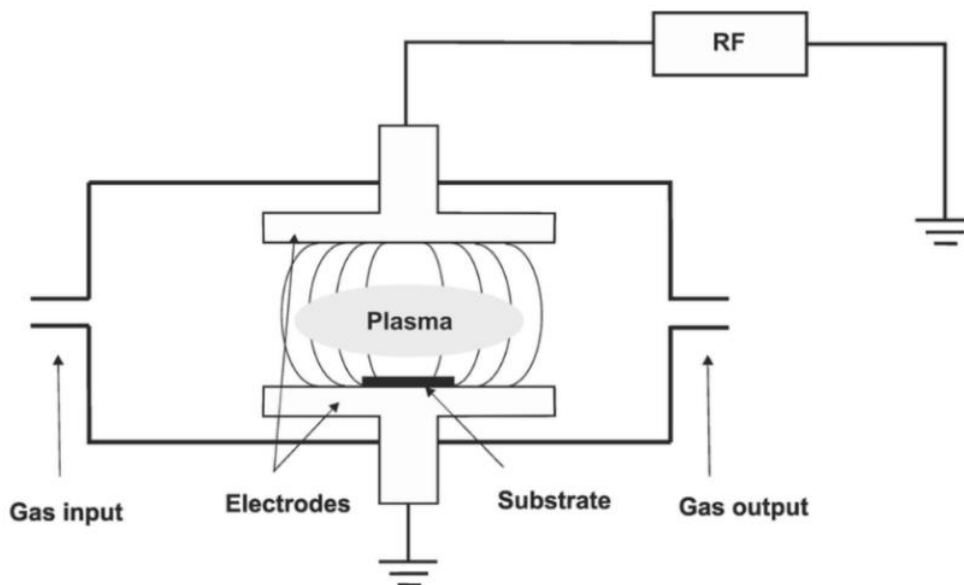


Figura 9: Esquema de deposición PECVD. Adaptado de Capas delgadas y modificación superficial de materiales, por J.M Albella Martín [22]

Las técnicas PECVD son especialmente útiles en biomedicina y biotecnología por su versatilidad a la hora de aplicar recubrimientos de tipo cerámico, metálico, polimérico o de materiales compuestos para obtener todo tipo de propiedades [84, 85].

Como indican los estudios de K. Shiraishi *et al.* (2008) [86], en los que se obtiene un recubrimiento antibacteriano activado por radiación UV, es posible depositar capas de TiO<sub>2</sub> sobre sustratos de Ti y aleaciones mediante éste método. Por otro lado, el método PECVD permite también la deposición de películas de diamante ultrananocristalino (UNCD), cuyos granos son de entre 2-6 nm, lo que lo hace muy superior al ya conocido DLC. Las capas de UNCD dan lugar a superficies suaves, de alta dureza y coeficientes de fricción de hasta 0,01. Al ser químicamente inerte, estable, hidrofóbico y presentar mejor adhesión y menores tensiones superficiales que el DLC en sustratos de titanio y aleaciones, el UNCD se utiliza en múltiples aplicaciones, como en prótesis articulares, válvulas cardiacas o andamios de crecimiento celular según indican O. Auciello *et al.* (2010) [87] y M. Jelinek *et al.* (2012) [88] en sus estudios.

Con respecto a la aplicación de PECVD sobre sustratos de PEEK, en el estudio de F. Awaja *et al.* [89] se aplica esta técnica para recubrir un sustrato de PEEK con una capa híbrida de carbono amorfo, DLC y óxido de grafeno tratado con plasma de N<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> para favorecer la capacidad de osteointegración de la superficie. En este estudio y sus resultados se profundiza en el apartado 6.2.

### **5.3 Evaluación y estudio de propiedades**

Para el diseño de las propiedades finales de un recubrimiento o tratamiento superficial para el desarrollo de un producto o dispositivo biomédico es necesario un enfocarse en la aplicación a la que va destinado, como pueden ser la capacidad de osteoconductora, el rendimiento tribológico o la capacidad de inhibir la actividad bacteriana. Para el control de la calidad de la capa delgada es necesario tener en cuenta diversas propiedades (tribología, rugosidad, estabilidad, dureza, composición, espesor, adherencia de la capa, etc..) relacionadas con distintas regiones del conjunto sustrato-recubrimiento. Para ello, el Dr. Albella [22] diferencia, como se ilustra en la tabla 1, las siguientes regiones en el conjunto sustrato-recubrimiento, y las propiedades a controlar en cada una de las mismas:

Tabla 1: Áreas de estudio en capas delgadas y propiedades vinculadas a las mismas [22]

REGIÓN DE LA CAPA	PROPIEDAD ASOCIADA
Superficie externa de la capa	Tribología
	Rugosidad y topografía
	Estabilidad en el medio
Volumen del material de la capa	Composición y estructura
	Espesor
	Dureza
	Resistencia mecánica
Intercara	Adherencia
	Existencia de tensiones
Sustrato	Compatibilidad con el recubrimiento

Para el estudio de las propiedades de recubrimientos de cualquier tipo sobre una matriz es necesario tener en cuenta ciertos estándares internacionales y de calidad. En los siguientes apartados se explica en profundidad que efectos tiene cada propiedad sobre la calidad del recubrimiento, como se evalúan consensuadamente o según estos estándares y porque es importante para aplicaciones biomédicas y en especial, sobre sustratos de PEEK.

### **5.3.1 Propiedades asociadas a la superficie externa de la capa.**

La zona exterior de la capa, es decir, la que se encuentra en contacto con el medio, es aquella en la que se manifiestan propiedades como la rugosidad, resistencia al desgaste o la estabilidad de la capa en contacto con el medio. En términos de biomedicina esto se traduce en la capacidad bioactiva y de adhesión celular de la capa, la biotribología y ausencia de *debris* y la biocompatibilidad del recubrimiento, respectivamente. A continuación, se explica en mayor profundidad el funcionamiento y la importancia de estas propiedades en los implantes y las formas más comunes de evaluar cada característica.

#### **5.3.1.1 Tribología, rugosidad y topografía.**

La tribología es la ciencia que estudia el rozamiento, el desgaste y la lubricación de dos sólidos en movimiento relativo y en contacto. En el ámbito médico, es de vital importancia en el uso de implantes articulares de rodilla, cadera, tobillo, etc. Para la elección de un material para una prótesis de sustitución articular se buscan tres propiedades principales: buena biocompatibilidad, alta resistencia al desgaste y alta resistencia a la corrosión.

Desde 1960, el UHMWPE sobre aleaciones metálicas (configuración polímero-metal) se ha convertido en el material más popular en prótesis articulares, aunque la vida media de los implantes que llevan este material suele ser de unos 15 años [90]. Es por ello que muchos investigadores han centrado sus esfuerzos en el desarrollo de otros polímeros con mejores prestaciones como el CFR-PEEK [91] o en otras configuraciones como metal-metal o cerámica-cerámica. Actualmente, los enfoques para mejorar la duración y funcionamiento de este tipo de implantes pasan por la mejora de los polímeros (a través de entrecruzamiento, por ejemplo), la utilización de otras combinaciones de materiales o la aplicación de recubrimientos. Como se menciona en el apartado 5.1, algunos materiales que se pueden aplicar como recubrimientos para mejorar las propiedades tribológicas son DLC, zirconia, alúmina o el nitruro de titanio.

Para el estudio de las propiedades tribológicas de los recubrimientos en prótesis se utilizan tribómetros, que en función de su configuración permiten medir el volumen de desgaste del material y las fuerzas de rozamiento. Un tipo de ensayo común en el estudio de recubrimientos es el ensayo pin-on-disk o ball-on-disk, recogido en la norma UNE-EN 1071-13:2010 [92]. Un ejemplo es el estudio realizado por Jinxia Huang *et al.* [40] para recubrimientos de composites Nb/GLC en PEEK, donde se realiza el ensayo en un líquido que simula el cuerpo humano.

A pesar de la cantidad de métodos para la evaluación de las propiedades tribológicas de los materiales, estas dependen en gran medida de la aplicación concreta para la que están destinados. Es por ello que existen máquinas específicas para cada tipo de industria que permiten realizar ensayos con mayor exactitud y en menor tiempo. Un ejemplo de este tipo de maquinaria con aplicación en medicina es la multiestación de simulación de articulaciones AMTI VIVO™, capaz [93] de realizar test según los estándares internacionales de prótesis de rodilla, tobillo, cadera, vértebras, etc.

Otros parámetros de importancia en las características tribológicas de un recubrimiento son la **rugosidad** y la **textura** de los materiales. Existen estudios que relacionan un acabado superficial más suave con menor desgaste de las superficies [94], mientras que estudios como el de M. Wakuda *et al.* (2003) [95] señalan que diferentes parámetros texturales también influyen en el coeficiente de fricción entre materiales cerámicos y metálicos.

Según los estudios consultados, la **rugosidad** afecta directamente al coeficiente de fricción entre dos componentes hasta un punto crítico. Es decir, existe una rugosidad crítica que minimiza el coeficiente de fricción [53, 96] . Por tanto, el acabado superficial de los recubrimientos empleados, tratados mediante procedimientos mecánicos o químicos, puede ser útil en su aplicación tribológica en superficies de contacto en prótesis de sustitución articulares. La rugosidad superficial afecta también a la hidrofilia de las superficies, lo cual influye positivamente en la adhesión celular, fomentando la bioactividad en la superficie y por tanto la integración del implante [97]. Esta misma hidrofilia puede favorecer la adhesión de una película de líquido sinovial, que es el líquido implicado en la

lubricación de las articulaciones, mejorando por tanto la tribología de los implantes [98].

La medición de la rugosidad se basa en distintos parámetros (Rugosidad media  $R_a$ , Rugosidad media  $R_t$ , Rugosidad individual  $Z_i$  o rugosidad máxima  $R_{máx}$ ) que se calculan tras la obtención del perfil de rugosidad de una superficie. Todos estos parámetros se contemplan en la norma ISO 4287:1999 [99] de especificación geométrica de productos, aunque no se hace referencia al método de obtención del perfil. Para la obtención del perfil de rugosidad se utilizan dos tipos de técnicas: técnicas de contacto, que se basan en la obtención de un perfil para el cálculo de la rugosidad media; y técnicas ópticas, como la interferometría o la microscopía confocal de barrido, que permiten obtener la información topográfica de la superficie en el plano.

Otra característica de importancia en tribología es el **patrón textural** de las superficies. Según los estudios evaluados con ensayo pin-on-disk de M. Wakuda *et al.* (2002) [95] en nitruro de silicio y H. Sawano *et al.* (2009) [100] en UHMWPE, la texturización de las respectivas superficies mediante micro perforaciones reduce el desgaste de los materiales con respecto al mismo material con menores rugosidades. El tamaño, la forma y la distribución de estas microperforaciones también afecta las propiedades tribológicas de las articulaciones. En un estudio de H. Ito *et al.* (2000) [101] se consigue una reducción del desgaste de un 69% en UHMWPE con patrones circulares con respecto al UHMWPE sin texturizar, mientras que en el estudio de Y. Nakanishi *et al.* (2017) [102] se consigue una reducción de un 77.8 % en patrones lineares cruzados sobre una aleación  $Co_{28}Cr_6Mo$  en contacto con UHMWPE. Por otro lado, el estudio de D. Choudhury *et al.* (2017) [103], en el que se evalúa el coeficiente de fricción de prótesis de cadera con tres configuraciones texturales distintas (en cuadrícula, composición triangular y composición circular), obteniendo una reducción del coeficiente de fricción de 24-35% para las composición cuadrangular, 19-30% para la triangular y un aumento del coeficiente de fricción para la composición circular.

Por último, con respecto a la topografía superficial y la osteointegración e independientemente de las características tribológicas, es necesario mencionar

el efecto de la **porosidad** en las superficies de los implantes. Existen estudios que defienden que el aumento de la rugosidad y la porosidad superficial aumentan la tasa de adhesión celular de las superficies, como es el caso del estudio de K. Elhattab et al. (2020) [104], que concluye que es recomendable un tamaño de poros de entre 800  $\mu\text{m}$  y 1800  $\mu\text{m}$  para fomentar la actividad celular .

### **5.3.1.2 Estabilidad en el medio.**

En biomedicina, la estabilidad en el medio de la capa depositada se traduce en la biocompatibilidad del material utilizado, de manera que éste no se degrade, se corroa o reaccione con el cuerpo humano; evitando reacciones alérgicas, inflamación, infecciones o aparición de fibrosis.

Para el estudio de la biocompatibilidad es necesario regirse por las normas UNE-EN ISO 10993 [105] de evaluación biológica de productos sanitarios. En el ANEXO A se muestra el diagrama de flujos del proceso a seguir para el estudio de la viabilidad de un producto en este aspecto. Por lo general, tras decidirse si el producto está o no en contacto con el cuerpo del paciente, se realiza la identificación y caracterización química del material a utilizar y su comparación con otros materiales aceptados en la comunidad médica. Si se considera que no hay datos suficientes sobre el material, se ha de realizar un estudio de las características químicas del nuevo material y tras este estudio, se han de seleccionar los ensayos a realizar para la evaluación del riesgo toxicológico del dispositivo, implante o producto.

Los ensayos a realizar para evaluación del riesgo toxicológico dependen de la aplicación del dispositivo médico e incluyen ensayos de genotoxicidad [106], carcinogenotoxicidad, toxicidad para la reproducción, hemocompatibilidad [107], citotoxicidad [108], ensayos relativos a efectos locales tras la implantación [109], ensayos relativos a residuos tras la esterilización, ensayos de irritación e hipersensibilidad retardada [110], ensayos de toxicidad sistémica [111], inmunotoxicidad y ensayos para identificación de productos de degradación de distintos materiales [112–115].



### **5.3.2 Propiedades vinculadas al volumen de material depositado**

En este apartado se explican las propiedades asociadas al volumen de la capa (composición, estructura, espesor, dureza), como afectan al desempeño de los recubrimientos en sus aplicaciones biomédicas y formas e instrumentos para evaluar estas propiedades.

#### **5.3.2.1 Composición y estructura de la capa.**

El análisis de la composición y estructura de la capa es útil para la evaluación de la calidad o desempeño de algunos recubrimientos, como resulta en el caso del estudio de H. Tsou *et al.* (2012) [116], donde se aplica un recubrimiento de TiO<sub>2</sub> sobre un sustrato de PEEK mediante AIP y se observa que la concentración de las distintas fases del Ti (anatasa y rutilo) afecta a la energía superficial del recubrimiento y por tanto, a la capacidad de osteogénesis en la superficie del mismo. Estos análisis son de utilidad para evaluar la concentración de fases materiales polifásicos como la HA y el fosfato tricálcico [117], las capas de DLC u otras aleaciones de Ti.

Para el estudio de la estructura microscópica y la composición de un material se utilizan, entre otras, técnicas de difracción de rayos X, espectroscopías de electrones (XPS y AES) o de emisión óptica con descarga luminiscente (GDOES), análisis con haces de iones tipo RBS (*Rutherford backscattering spectroscopy*), ERDA (*Elastic Recoil Detection Analysis*), PIXE (*Particle-induced X-ray emission*) y NRA (*Nuclear reaction analysis*) y microscopía de campo cercano tipo STM (*Scanning tunneling microscopy*) y AFM (*atomic force microscopy*) o electrónica, como SEM (*Scanning electron microscopy*) y TEM (*Transmission electron microscopy*).

La combinación de las distintas técnicas resulta en la obtención de una valiosa cantidad de información acerca de la muestra sobre su composición elemental, conductividad eléctrica, cristalinidad, estructura, y otras propiedades no relacionadas con el volumen como la morfología y topografía de la superficie.

### 5.3.2.2 Espesor de la capa.

El espesor depende en gran medida de la técnica a utilizar y no tiene influencia en las características biológicas del recubrimiento, aunque si en las características mecánicas del mismo. Del espesor de la capa pueden depender parámetros como las tensiones residuales [118], que afectan a la aparición de fracturas y a la adhesión del recubrimiento. Un ejemplo de la importancia del espesor en experimentación biomédica es el del estudio W. Xia *et al.* (2017) [115], en el que se determina el espesor mínimo para evitar roturas al formar capas bioactivas de fosfato de calcio sobre sustratos de Ti mediante recubrimiento biomimético (Dip coating). De este estudio se extrae que, a pesar de las ventajas en simpleza, temperatura y bioactividad de éste método de deposición; el recubrimiento biomimético de CaP también requiere de más tiempo (varias semanas) en comparación con otros métodos y presenta un espesor crítico de unos 2  $\mu\text{m}$  para evitar fracturas por estrés capilar durante el secado. Por tanto, las características de cada técnica de deposición y el material a utilizar son determinantes en el espesor del recubrimiento obtenido. En la Figura 10 se muestran los espesores típicos asociados a algunas de las técnicas de deposiciones más comunes.

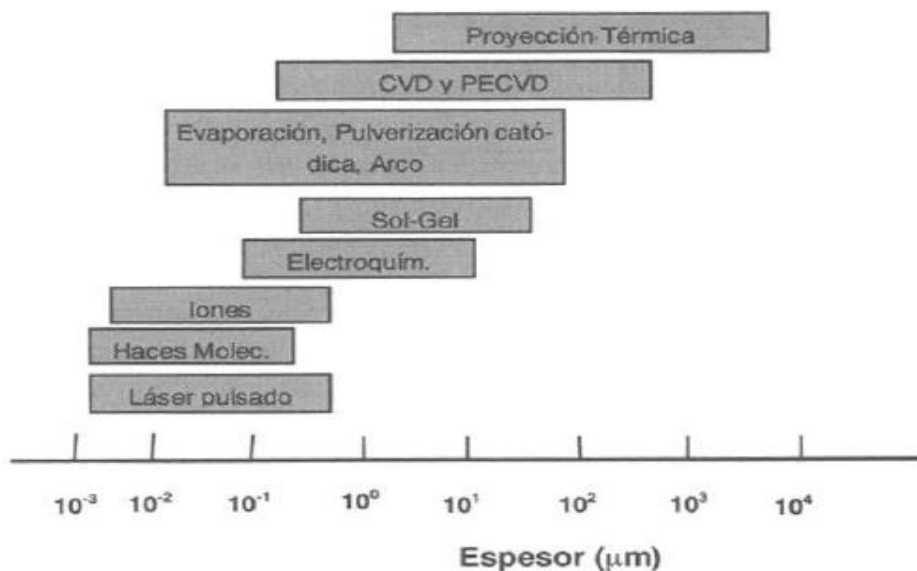


Figura 10: Intervalo típico de espesores obtenidos en las diferentes técnicas de deposición. [22]

Para la obtención del espesor másico según norma, que es la masa por unidad de superficie, se pueden utilizar los métodos de pesada, método de haces de iones, método de resonador de cuarzo, elipsometría y RBS.

Para la medición del espesor efectivo, en unidades de longitud, se contemplan en la norma como ensayos no destructivos el método de difracción de rayos X (ISO 3497 [119]), métodos magnéticos utilizados en sustratos magnéticos (ISO 2178 y ISO 2361) y el método de microscopio de corte óptico, utilizado para materiales transparentes o translúcidos y que también permite medir la rugosidad superficial (ISO 2128 ). También se contemplan en la norma métodos considerados destructivos (aunque algunos no siempre lo son), como el corte óptico o corte metalográfico (ISO 1463), el método de Fizeau de interferometría de haces múltiples (ISO 3868), método de palpación mecánica o perfilométrico (ISO 4518 [120]) y el método con microscopio electrónico de barrido o SEM (ISO 9220 [121]) el cual es el que se ha utilizado en la mayoría de los estudios revisados.

### **5.3.2.3 Dureza de la capa**

La dureza, más que una propiedad, consiste en una combinación de otras propiedades como la cohesión, elasticidad y la plasticidad, por lo que existen diferentes formas de cuantificar esta propiedad, aunque la más común es la resistencia a la penetración. La dureza de un recubrimiento depende principalmente del material a utilizar, aunque también de la técnica empleada [122], y está relacionada con el desempeño tribológico en prótesis articulares, ya que el coeficiente de fricción, por lo general, disminuye con el aumento de la dureza [123]. Por esta razón, en biomedicina se utilizan recubrimientos de gran dureza para compensar la ausencia de esta cualidad en el sustrato, como es el caso del PEEK recubierto con DLC [31] o TiO<sub>2</sub> [74].

Puesto que la dureza se puede definir como resistencia a la penetración de un material, los ensayos más comunes utilizados en recubrimientos y capas delgadas en los laboratorios son los de penetración, en concreto los ensayos de dureza de Brinell (ISO 6506 [124]), de Rockwell (ISO 6508 [125]), de Vickers (ISO 6507 [126]) y de Knoop (ISO 4545 [127]). Cada uno de estos ensayos ha

de cumplir unas sollicitaciones de espesor mínimo recogidas en la norma. Por lo que para medir la dureza de películas delgadas o nano recubrimientos se utiliza un equipo de nanoindentación que mide la profundidad de penetración de distintas cargas inferiores 1 mN mediante un indentador de diamante conocido como punta Berkovich, capaz de dejar huellas inferiores a 1  $\mu\text{m}^2$ . Esta metodología de ensayo se recoge en la norma ISO 14577 [128].

#### **5.3.2.4 Propiedades mecánicas**

Las propiedades mecánicas del material depositado determinan la dureza, la resistencia al desgaste, al choque y a la fatiga del recubrimiento. En términos de recubrimientos, mientras el sustrato ha de cumplir con las características de resistencia mecánica y tenacidad, el recubrimiento debe responder por la dureza, la resistencia al desgaste, los choques y la fatiga de todo el conjunto. Para conseguir estas características en el recubrimiento son fundamentales los materiales y la técnica empleados, pero también existen métodos como el dopado de elementos metálicos, el control de la nanoestructura y la formación de multicapas a escala nanométrica, que permiten mejorar las propiedades mecánicas y tribológicas de los recubrimientos.

En la práctica, se han de elegir materiales para cada aplicación tanto en base a las propiedades tribológicas como las mecánicas. En el caso de las aplicaciones en biomedicina, su utilidad queda patente en los recubrimientos protectores cuya característica principal es la dureza (alta dureza es indicativa de gran resistencia a la abrasión) típicos de las prótesis o implantes articulares. Un ejemplo es el caso de los compuestos de TiC/Ti, en los cuales el el TiC actúa como fase dura, que se encarga de la resistencia al desgaste y la dureza del implante; mientras que el Ti actúa como fase blanda, aportando carácter lubricante y dando como resultado un recubrimiento con buena ductilidad, tenacidad a la fractura y propiedades tribológicas superiores [129]. Otro ejemplo de éste fenómeno sobre sustratos de PEEK es el del estudio de J. Huang *et al.* (2014) [40], en el que se mejoran las propiedades mecánicas, tribológicas y biológicas (adhesión celular por medio de la hidrofilia) a través de un recubrimiento de *sputtering* por magnetrón de un composite de NbC y carbono amorfo.

### **5.3.3 Propiedades vinculadas a la intercara**

Las propiedades asociadas a la intercara del conjunto recubrimiento-sustrato se reflejan en la adhesión y la existencia de tensiones superficiales. La adhesión es fundamental en la evaluación de recubrimientos de PEEK, ya que su baja energía superficial e hidrofobia influyen negativamente en la fuerza de enlace de los recubrimientos, por lo que deben ser tratados superficialmente. Por otro lado, la existencia de tensiones superficiales, que pueden ser provocadas por distintos coeficientes de dilatación térmica entre el sustrato y el recubrimiento o cambios de fase, también afecta a la adhesión de la capa y puede fomentar la aparición de grietas. Por estas razones es necesario considerar estas características, cuyos mecanismos se explican a continuación, y las distintas maneras de mejorarlas a la hora de aplicar un recubrimiento sobre PEEK.

#### **5.3.3.1 Adhesión**

Se define la adherencia o adhesión, como la capacidad del material depositado de mantenerse unido al sustrato mediante cualquier tipo de fuerza (Van der Waals, química, electrostática...). Esta medida depende del tipo de enlace entre el sustrato y la capa, el estado de la superficie (presencia de impurezas, oxidación), la topografía superficial (energía superficial) y el estrés residual tras el proceso de deposición. La adherencia, por tanto, varía en función de cada proceso de deposición, el tratamiento superficial del sustrato y los materiales empleados como sustrato y recubrimiento.

Para mejorar la adherencia se pueden utilizar capas intermedias o capas gradiente, en las cuales varía gradualmente la composición entre sustrato y recubrimiento. Otra forma de mejorar la adherencia es la preparación de la superficie de los sustratos mediante limpieza de la misma, calentamiento al vacío, bombardeo de iones o realizando la deposición a altas temperaturas.

En el caso del PEEK, que presenta baja energía superficial y una superficie hidrofóbica y bioinerte, es común aplicar tratamientos superficiales para mejorar la adhesión del recubrimiento y evitar delaminación. Para mejorar la adherencia de un recubrimiento de HA sobre un sustrato de PEEK, H.

Mahjoubi *et al.* (2016) [130], a través de un tratamiento de granallado y un tratamiento químico con diazonio, consigue una capa de fosfonato que atrae los iones de calcio y por tanto mejora la adherencia de la capa de HA. Otra forma de mejorar las propiedades del PEEK es a través de la deposición de intercapas que mejoran la adherencia de las capas subsiguientes. En un estudio de M. Chui *et al.* (2013) [131] se aplica una capa intermedia de TiO<sub>2</sub> sobre un sustrato de PEEK para inducir formación de HA en SBF (*Simulated Body Fluid*), ya que el TiO<sub>2</sub> parece tener un mejor desempeño que el PEEK en cuanto a capacidad de formación de HA.

Para la evaluación de la adhesión de los recubrimientos se utilizan ensayos normalizados como el ensayo de adherencia por tracción o pull-off, recogido en la norma ISO 4624:2016 [132] y utilizado ampliamente en la caracterización de recubrimientos [31, 116, 128]; y el ensayo de adherencia por rayado, el cual se recoge en la norma ISO 20502:2005 [135].

### **5.3.3.2 Tensiones residuales**

Como se explica en el apartado 5.3.3.1., cuando se aplica un recubrimiento pueden aparecer tensiones residuales como producto del enfriamiento del recubrimiento y sustrato a diferentes temperaturas, de coeficientes de dilatación térmica demasiado distintos o de las características agresivas del método empleado. Esto puede provocar falta de adherencia entre el recubrimiento y el sustrato y la aparición de grietas o fracturas en la capa. [136]

La mayoría de los recubrimientos, metálicos y cerámicos, presentan estrés residual, ya sea a tracción o a compresión. Generalmente se reconoce que los esfuerzos de compresión en los recubrimientos son más favorables que los esfuerzos a tracción, ya que aumentan la resistencia a la fatiga, aunque esfuerzos de compresión demasiado altos pueden causar fallos de adhesión. Generalmente, si un esfuerzo a tracción excede el límite elástico de un recubrimiento frágil, aparecerán grietas en la dirección perpendicular al esfuerzo. Además, las tensiones residuales tienen una influencia significativa en las propiedades mecánicas y físicas de los recubrimientos, particularmente en la resistencia a la fatiga y corrosión.

Por lo tanto, comprender el estrés residual en los recubrimientos es importante para evitar que este se agriete o delamine. Esto se puede lograr mediante la eliminación / reducción de los orígenes del estrés (dopado, tamaño de grano, microporos, densidad de dislocación, tensión superficial, etc.).

#### **5.3.4 Osteointegración.**

Además de las propiedades comunes a todos los recubrimientos, que se mencionan en los apartados anteriores, si se habla de recubrimientos sobre PEEK es de especial interés el conocimiento de las formas de evaluación de propiedades bioactivas como la osteointegración. La osteointegración, definida por Albrektsson es "un proceso por el cual se logra y mantiene la fijación rígida, clínicamente asintomática, de materiales aloplásticos en el hueso durante la carga funcional" [137]. Esta propiedad se consigue a través de la modificación superficial y la aplicación de recubrimientos que permitan la formación de hueso a lo largo de la superficie en cuestión. Cuando esto ocurre, se dice que la superficie es osteoconductora [137]. Puesto que la mayoría de los estudios sobre implantes de PEEK van enfocados a mejorar su osteointegración, para entender y comparar los artículos que se exponen en el apartado 6 son necesario ciertos conocimientos básicos sobre los procesos de formación de hueso en el cuerpo humano. Estos se explican en los siguientes párrafos.

Como bien explica G.A. Rodan (1992) [138] el hueso está compuesto de tres tipos de células distintas: osteoblastos, osteoclastos y osteocitos, combinados con los osteoides (proteínas) y sales inorgánicas de la matriz. Estas células son las responsables de los distintos cambios por los que pasa el hueso a lo largo de la vida de un individuo. La osteogénesis, proceso de mayor interés en términos de osteointegración, es el mecanismo mediante el cual se forma nuevo hueso a partir de los osteoblastos.

Los osteoblastos son las células responsables de la osteogénesis y nacen de las células madre mesenquimales (MSCs), las cuales son células multipotentes que se encuentran en la médula ósea y que pueden dar lugar a varios tipos de células. Cuando las MSCs se diferencian en osteoblastos, se genera la enzima fosfatasa alcalina (ALP), que, mediante su interacción con

varias proteínas, da lugar a la mineralización del hueso a través de la formación de cristales de HA, los cuales, junto con el colágeno de tipo I, forman la matriz ósea.

Dicho esto, una forma de evaluar las características osteointegradoras de una superficie, es a través de la observación células adheridas y la medición de la actividad de ALP y proteínas como la osteocalcina, que indican la presencia y mineralización de osteoblastos y, por tanto, de osteogénesis [16, 77, 139]. Otra forma de evaluar la formación de hueso es a través de la medida del BIC (*Bone-in contact*), que consiste en medir la cantidad de hueso mineralizado que se encuentra en contacto directo con la superficie del implante en uno o varios cortes transversales. En varios estudios, esto permite comparar el hueso formado en varias distintas muestras recubiertas con distintos materiales [44, 81, 140, 141].

## **6. Resultados.**

Una vez sentadas las bases en las técnicas y materiales más comunes en modificación superficial, así como el control de propiedades y caracterización de las capas, se procede a la síntesis y análisis de la literatura obtenida en el proceso de búsqueda bibliográfica. Para la revisión de la literatura existente relativa a aplicación de recubrimientos se han tenido en cuenta los principales biomateriales imprimibles en 3D en la actualidad. Aunque se pueden obtener piezas de Ti poroso mediante tecnología LENS (*Laser Engineered Net Shaping*), el Ti ya presenta buenas propiedades biológicas en su superficie y por ello no necesita de recubrimientos o tratamientos superficiales más allá de aquellos que mejoren su capacidad de adhesión celular por medio de la topografía superficial, por lo que quedaría fuera de los objetivos de este trabajo. Por otro lado, el PEEK, al tener una superficie inerte química y biológicamente y presentar propiedades mecánicas que mimetizan el hueso, posee el potencial de convertirse en un material ideal para regeneración de tejido óseo y fabricación de implantes si se convierte su superficie en una superficie bioactiva.

En la búsqueda bibliográfica se han encontrado menos artículos que traten recubrimientos sobre PEEK fabricado mediante impresión 3D que por



conformado plástico o uso de CNCs (control numérico computarizado). No obstante, puesto que existen gran cantidad de artículos relacionados con recubrimientos depositados sobre PEEK no fabricado mediante impresión 3D y el estudio de H.D. Jung permite aproximar sus resultados a los obtenidos en PEEK-3D [153], se considera la posibilidad de extrapolar estos estudios a implantes de PEEK y otros materiales obtenidos por técnicas de fabricación aditiva.

La tabla 2 reúne y agrupa los resultados de la búsqueda bibliográfica en base a su enfoque (propiedades antibacterianas, osteointegración por medio de tratamientos superficiales o recubrimientos y biotribología). Esta información se desglosa a lo largo del apartado y se puede ampliar en el Anexo B, el cual reúne los autores, técnicas, materiales empleados y características del tratamiento superficial y o recubrimiento.

Tabla 2: Resumen de la búsqueda bibliográfica

Tipo de estudio	Nº
Estudios enfocados en recubrimientos sobre PEEK antibacterianos	4
Estudios enfocados en recubrimientos sobre PEEK que mejoran las propiedades tribológicas	5
Estudios enfocados en recubrimientos sobre PEEK para mejorar la osteointegración	18
Estudios enfocados en recubrimientos sobre otros materiales obtenidos por AM para mejorar la osteointegración	3
Estudios enfocados en tratamientos superficiales sobre PEEK para mejorar la osteointegración	6
Revisiones	2

Como se expone en el apartado anterior, la superficie inerte del PEEK es el principal problema a la hora de ser utilizado como implante óseo. En la actualidad, existen tres formas de abordar este problema: (i) La fabricación de composites de materiales bioactivos con matriz de PEEK [143], (ii) La activación de la superficie a través de ataques químicos o texturización con plasma y (iii) la aplicación de recubrimientos bioactivos. Puesto que la fabricación de composites de PEEK se encuentra fuera de los objetivos de este trabajo, en los siguientes apartados se explican los distintos tratamientos superficiales y recubrimientos encontrados en la búsqueda bibliográfica para dotar a la superficie de los implantes de PEEK de propiedades bioactivas.

### **6.1 Tratamientos superficiales para mejorar la osteointegración**

A pesar de que el PEEK es un material estable física y químicamente, su superficie puede ser modificada físicamente a través de la utilización de plasmas y métodos mecánicos como el granallado o arenado; y químicamente a través de sulfonación y tratamientos similares.

Los plasmas son gases ionizados cuyas partículas pueden interactuar con la superficie del material y modificarlo física y químicamente sin cambiar sus propiedades mecánicas. Se han encontrado diversos estudios en los que se utilizan plasmas con distintos gases para modificar la superficie del PEEK. En el estudio de S.W. Ha et al. (1997) [20] se aplica un tratamiento con plasma N<sub>2</sub>/O<sub>2</sub> a baja presión sobre el sustrato y se evalúa la presencia de osteoblastos durante la aplicación de un recubrimiento de HA mediante inmersión, observándose que la muestra tratada con plasma presentaba mayor adhesión de osteoblastos con respecto a la muestra no tratada. En otro estudio de D.Briem et al. (2005) [134] se trata la superficie de una muestra de PEEK mediante la utilización de dos procesos con plasma: plasma por microondas en NH<sub>3</sub>/Ar y plasma por microondas con fuente *downstream* en H<sub>2</sub>/Ar, concluyendo que la pasivación producida por el plasma H<sub>2</sub> reduce el crecimiento celular en la superficie, mientras que el tratamiento de plasma NH<sub>3</sub> si era capaz de mejorar el crecimiento de células óseas a través de la formación de zonas hidrofílicas (que presentan alta afinidad proteica) y zonas hidrofóbicas en la superficie del

material, alcanzando un rendimiento en las prótesis tratada con NH<sub>3</sub> ligeramente inferior al del poliestireno de uso médico

En otro experimento de J. Waser-Althaus et al. (2013) [144] se trata con plasma O<sub>2</sub>/Ar y NH<sub>3</sub> a 10 y 50 W, respectivamente, la superficie de varias láminas de PEEK, observándose mayor adhesión, proliferación y diferenciación de MSCs (células mesenquimales) de origen adiposo que en el PEEK no tratado, lo cual se puede relacionar con características osteointegradoras de la nueva superficie. En este mismo estudio también se observa variación de la actividad ALP dependiente directamente de la potencia del plasma hasta los 50 W. De los estudios mencionados se puede extraer que la funcionalización con plasma de las superficies de PEEK es un método eficaz para promover la adhesión celular sin cambiar las características químicas del sustrato, ya que la mejora de las propiedades osteointegradoras se basa en la modificación topográfica mediante micrograbado y la formación de grupos hidrofílicos que permiten la adhesión de proteínas sobre la superficie del PEEK. En la Figura 11 se muestran las superficies resultantes en el PEEK tratado mediante cada método a 10, 50, 100 y 200 W. Se aprecia claramente en las imágenes SEM la diferencia entre las rugosidades del PEEK sin tratar (b-e) y el PEEK tratado con plasma (f-i).

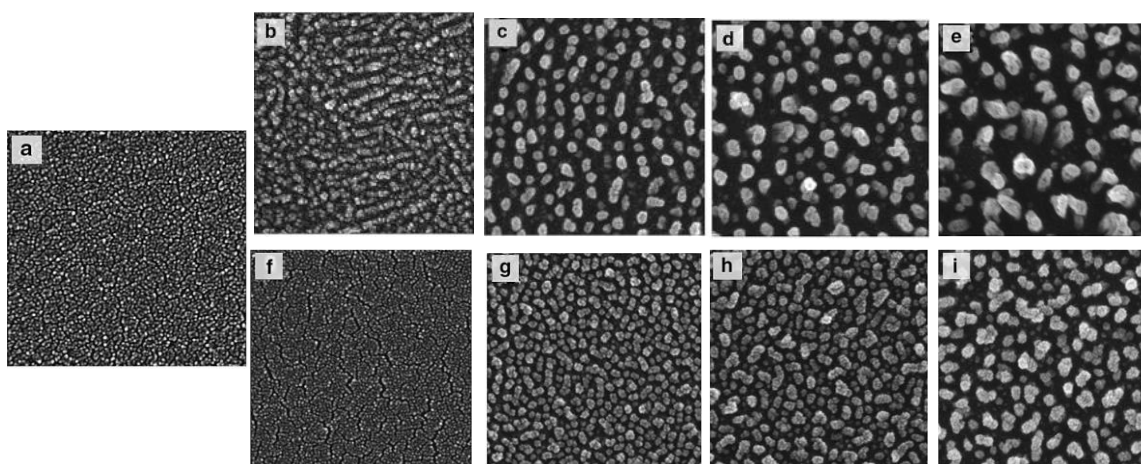


Figura 11: Imágenes obtenidas mediante SEM de la microestructura de (a) PEEK, (b-e) PEEK tratado con plasma O<sub>2</sub> a 10, 50, 100, 200 W, (f-i) PEEK tratado con plasma NH<sub>3</sub> a 10, 50, 100, 200 W. [144]

Otra técnica física de modificación superficial empleada con éxito para mejorar las propiedades del PEEK es la técnica ANAB (*Accelerated Neutral Atom Beam*), que en el estudio de J. Khoury *et al.* (2013) [145] se utiliza para modificar la superficie, a nivel nanométrico (5nm), de muestras de PEEK a través de haces de átomos de Ar en bloques. En la Figura 12 se muestra el antes y después de la superficie del PEEK en términos de rugosidad superficial e hidrofilia. El resultado del estudio es una mejora de la adhesión y proliferación de osteoblastos al nivel de una superficie de Ti.

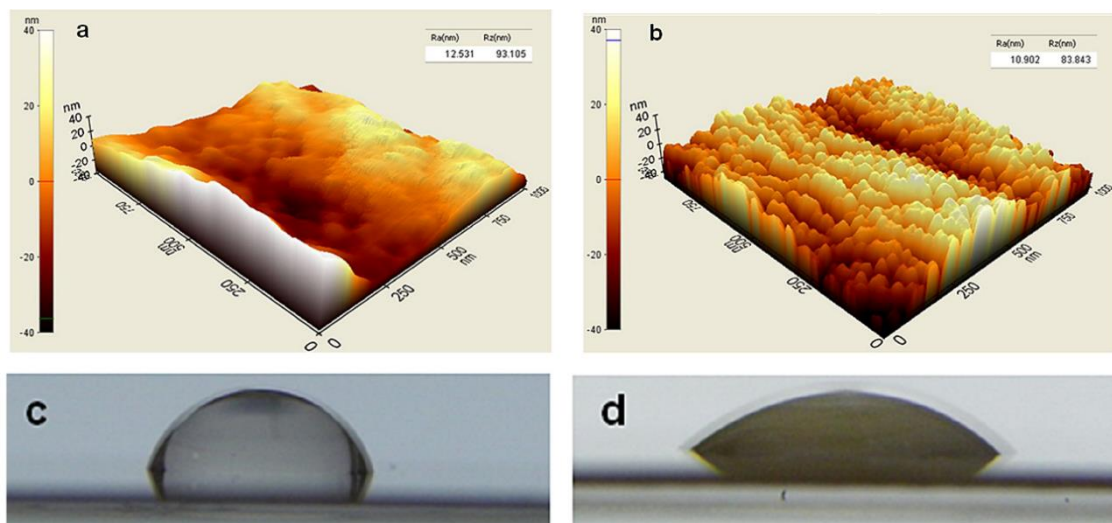


Figura 12: Resultados de la técnica ANAB en la superficie del PEEK. (a) Medidas AFM de la superficie del PEEK antes de ANAB. (b) Medidas AFM de la superficie del PEEK después de ANAB. (c) Ángulo de humectancia antes de ANAB. (d) Ángulo de humectancia después de ANAB. [145]

Con respecto a las técnicas químicas, a pesar de la estabilidad química del PEEK, su superficie puede modificarse a través de ataques con ácido sulfúrico [63, 142, 146] y NaOH [147] para mejorar la adhesión de células formadoras de hueso. En el estudio *in vitro* e *in vivo* de Y. Zhao *et al.* (2013) [142] se sumergen en ácido sulfúrico 96 muestras de PEEK para formar una superficie sulfonada (sPEEK) que, posteriormente se enjuagan con agua (sPEEK-W) y con acetona (sPEEK-WA). Tras el secado de las muestras se estudia la hidrofilia de la nueva superficie, el tamaño de los poros y viabilidad, adherencia y proliferación de osteoblastos. En la Figura 13 se muestran las características de la nueva superficie en términos de hidrofilia y red porosa.

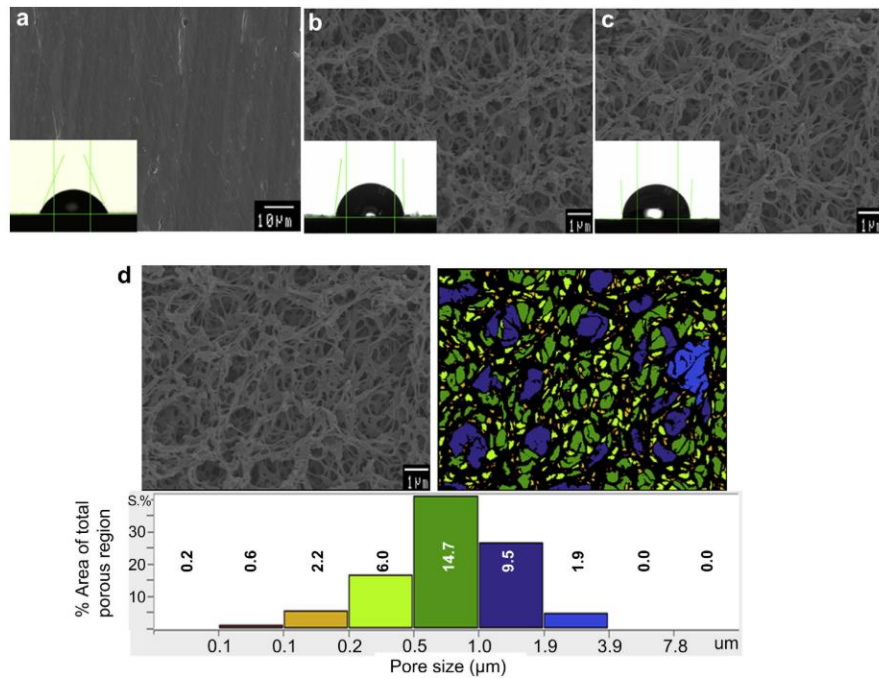


Figura 13: Caracterización de las muestras. Ángulo de humectancia (a) PEEK, (b) sPEEK-W y (d) sPEEK-WA. (d) Tamaño de poros y distribución de la muestra sPEEK-WA. [142]

Posteriormente, se implantan 24 de estas muestras en ratas y se evalúan sus propiedades mecánicas y la osteointegración en términos de adhesión y proliferación celular (ALP, proteínas, preosteoblastos y análisis de ARN (ácido ribonucleico)) y BIC. En la Figura 14 se puede observar la proliferación de células óseas alrededor del implante y el porcentaje de contacto entre implante y hueso (BIC) de cada muestra tras 8 semanas de implantación. Siendo mayor la cantidad de hueso recién formado y el crecimiento de hueso en las muestras sulfonadas y enjuagadas con agua y acetona con respecto de las muestras sin tratar. También se observa en la Figura 14 que el BIC de la muestra de sPEEK-W es inferior al de la muestra de PEEK, posiblemente debido a la existencia de ácido sulfúrico residual en la red porosa, lo cual provocaría un pH bajo que inhibe el crecimiento de osteoblastos y la formación de hueso. A pesar de ello, no se observan signos de toxicidad o inflamación alrededor de ninguna de las muestras. Los resultados de los experimentos in vivo e in vitro indican que la sulfonación de la superficie del PEEK y su lavado con agua o acetona produce una red 3D porosa que mejora notablemente la bioactividad. Este efecto es especialmente mayor cuando se lava la superficie con agua y posteriormente con acetona.

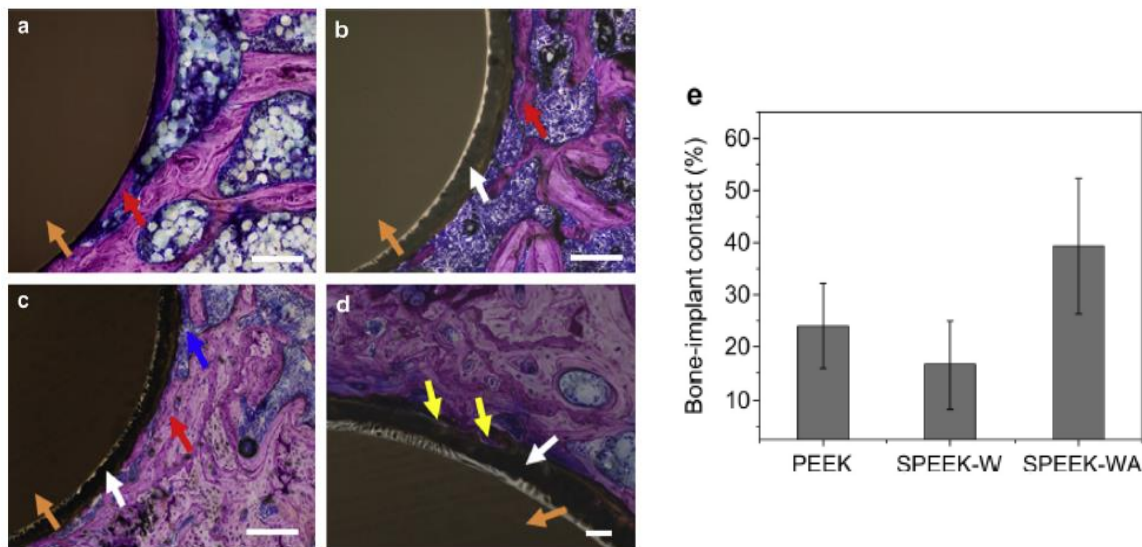


Figura 14: Tejido óseo alrededor del implante tras 8 semanas de implantación en secciones con tinción de Giemsa. Las flechas rojas representan hueso recién formado, las amarillas hueso en crecimiento, las azules representan osteoblastos, las blancas la superficie del sPEEK y las naranjas el sustrato de sPEEK. (a) PEEK. (b) sPEEK-W (c) sPEEK-WA en baja resolución. (d) sPEEK-WA alta resolución. (e) Porcentaje BIC en PEEK, sPEEK-W y sPEEK-WA. [142]

Por último, se tienen los estudios de H. Zhou *et al.* (2014) [146], en los que el tratamiento superficial se realiza mediante NaOH para formar grupos funcionales OH en la superficie del PEEK obteniendo 4 tipos de muestra: (i) la muestra de control, (ii) una muestra de PEEK tratada con OH y secada en horno, (iii) una muestra de PEEK tratada con OH y microondas y (iv) una muestra recubierta con HA mediante recubrimiento biomimético asistido por microondas. Las conclusiones indican que se trata de un método eficaz para conseguir recubrimientos de HA de forma rápida y que la hidrofilia de la superficie del PEEK aumenta con el micrograbado de NaOH, aunque aumenta en mayor medida con la aplicación del recubrimiento de HA.

En base a estos resultados, sería ideal la aplicación de tratamientos superficiales antes de realizar la deposición de un material sobre sustratos de PEEK. Por sus resultados en términos de osteointegración, se proponen en futuros experimentos los tratamientos de sulfonación, siempre y cuando se controle adecuadamente el enjuagado para evitar restos de ácido sulfúrico.

## 6.2 Recubrimientos para mejorar la osteointegración

Como se explica en el apartado anterior, los tratamientos superficiales son capaces de mejorar la bioactividad de las superficies de PEEK a través de la modificación de la topografía y la hidrofilia de la superficie, aunque también se puede mejorar la capacidad osteointegradora de una superficie por medio de recubrimientos. A continuación, se exponen y discuten los artículos encontrados en la búsqueda bibliográfica sobre recubrimientos de HA y otros materiales como el Ti, TiO<sub>2</sub>, Au o el DLC para mejorar la osteointegración.

El material más comúnmente empleado como recubrimiento bioactivo en regeneración de tejido óseo es la HA, por ser la biocerámica sintética más cercana en composición a la matriz ósea (la matriz del hueso está formada en un 75% por este mineral) [36]. Se ha encontrado evidencia de que la aplicación de HA como recubrimiento se realiza por multitud de técnicas de deposición, tanto físicas como químicas. En este trabajo, se pretende teorizar sobre las mejores técnicas de deposición de recubrimientos sobre PEEK y en base a la información obtenida de los artículos encontrados.

S. Barkamo *et al.* (2013) [65] y P. Johansson *et al.* (2015) [140] aplican, en sendos estudios *in vivo*, un recubrimiento de n-HA mediante spin coating sobre un sustrato de PEEK. En el estudio piloto de S. Barkamo se utilizan implantes cilíndricos con una capa de 5-20 nm y se evalúa su rugosidad superficial y BIC, obteniendo que el BIC de los implantes recubiertos es mayor que en los de control ( $16 \pm 4.7$  % frente a  $13 \pm 9.3$  %). Esta diferencia no es estadísticamente significativa y se achaca al diseño cilíndrico de los implantes, que hace difícil la fijación mecánica, fundamental para la osteointegración.

Dos años más tarde, en el estudio de P. Johansson *et al.* se aplica el mismo procedimiento con tornillos de PEEK recubiertos con n-HA (20-40nm) y se evalúa la estabilidad del recubrimiento y el BIC tras la extracción del implante a través de SEM, micro-CT e histomorfometría. Los resultados, representados en la Figura 15, indican un mayor porcentaje BIC a las 3 y 12 semanas en los implantes con recubrimiento y la aparición de fibrosis en los implantes sin recubrir, con respecto a los implantes no recubiertos. En este caso, si se da lugar

a fijación mecánica debido a la rosca del tornillo y por ello aumenta la diferencia de BIC entre las muestras sin tratar y las muestras recubiertas, siendo de un  $2.91 \pm 1.87 \%$  frente a un  $7.94 \pm 6.94 \%$  a las 3 semanas y de un  $4.34 \pm 3.28 \%$  frente a un  $6.75 \pm 6.52 \%$  a las 12 semanas tras la implantación, ambas representadas en las gráficas de la Figura 15. Las zonas señaladas con flechas, especialmente en las crestas de la rosca del tornillo, indican presencia de fibrosis, lo que significa que el medio está rechazando el implante como cuerpo extraño y por ello forma tejido cicatrizal en lugar de óseo. Este fenómeno se produce a las 3 y a las 12 semanas tras la implantación en las zonas de PEEK sin recubrir.

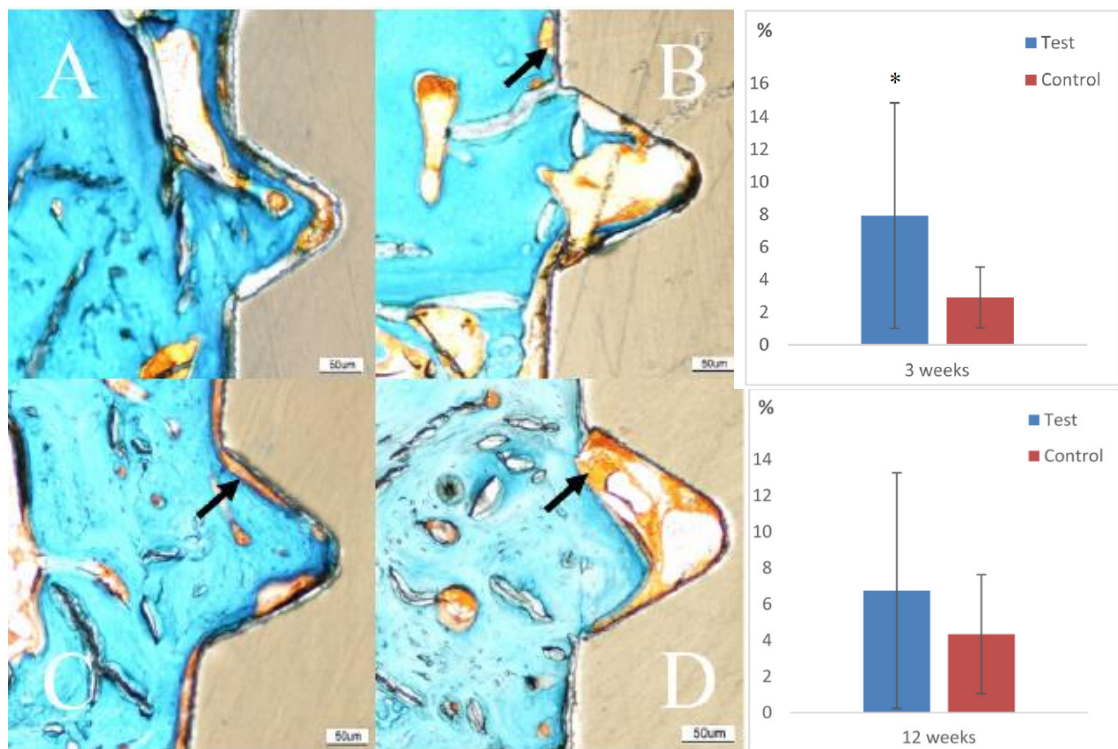


Figura 15. Resultados histológicos (Tinción de Masson Goldner-Trichrome). No se observa la presencia de tejido blando (verde). Las zonas en naranja señaladas con flecha indican presencia de fibrosis entre el implante y el hueso. (A) PEEK recubierto a las 3 semanas. (B) PEEK control (sin recubrir) a las 3 semanas. (C) PEEK recubierto a las 12 semanas. (D) PEEK control (sin recubrir) a las 12 semanas. A la derecha se muestra el BIC de la muestra recubierta (Azul) y la de control (Rojo) 3 (arriba) y 12 (abajo) semanas después de su implantación. [140].



Ambos estudios concluyen que los recubrimientos de n-HA mediante dip coating son una forma eficaz de mejorar la osteointegración del PEEK y se requiere más investigación para corroborar estadísticamente los resultados. En otro estudio de B.D. Hahn et al. (2013) [146] se forma una capa de HA (5  $\mu\text{m}$ ) mediante deposición por aerosol y se estudia la adhesión y proliferación celular *in vitro* e *in vivo*. Se elige esta técnica de deposición frente a otras como el plasma spray debido a la baja adhesión, densidad y homogeneidad química que, según este estudio, presentan este tipo de recubrimientos en otros materiales como el Ti, y a la posibilidad de dañar el sustrato por las temperaturas generadas durante el impacto. Los resultados indican una fuerza de adhesión de 14.3 MPa (frente a 2.8 MPa de recubrimientos de HA mediante plasma spray en CFR-PEEK), adhesión y proliferación de osteoblastos mejorada y mayor porcentaje BIC en los implantes recubiertos (52.43% frente 33.62%).

Además de las variantes del *dip coating*, también es posible aplicar recubrimientos de HA sobre PEEK mediante técnicas PVD. En el estudio *in vitro* e *in vivo* de J.H. Lee et al. (2015) [46] se aplica un recubrimiento de HA (100  $\mu\text{m}$ ) mediante *cold spray* sobre sustratos cúbicos de PEEK y se implantan en la columna de minicerdos para evaluar su biocompatibilidad y su capacidad de formación y proliferación celular. Se utiliza este método de deposición por sus bajas temperaturas de operación, que permiten evitar la degradación de la superficie del sustrato. En el ensayo *in vitro* se evalúa la actividad ALP, mientras que en los ensayos *in vivo* se examina mediante micro-CT e histología la formación de hueso alrededor de cada tipo de implante. En la Figura 16 se muestran las diferencias en actividad ALP y formación de hueso de cada tipo de implante. En las microtomografías *a* y *b* se aprecian las diferencias en capacidad osteogénica del implante recubierto, donde el implante de PEEK recubierto (*a*) aparece completamente recubierto de hueso en contraste con el implante sin recubrir (*b*). Por otro lado, la actividad ALP, señal de formación de hueso, es significativamente mayor durante la primera semana tras la implantación en las muestras recubiertas.

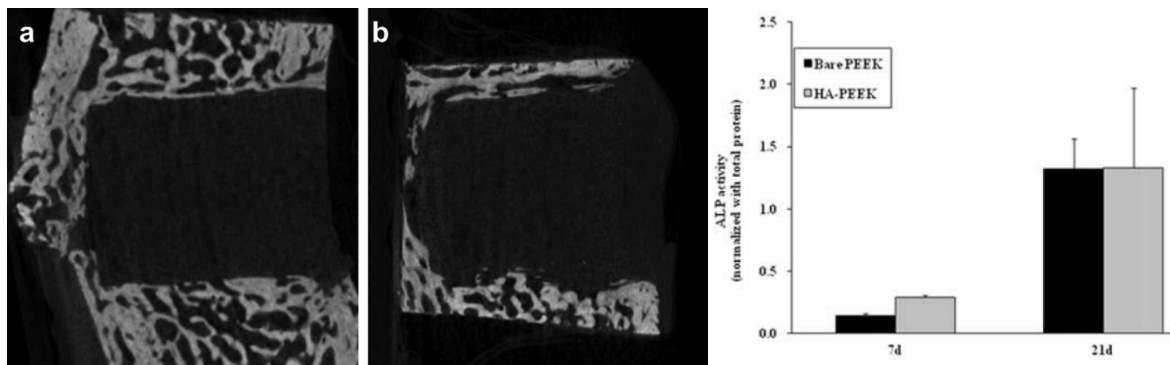


Figura 16: Resultados de la micro-CT. (a) Gran cantidad de hueso formado alrededor del implante recubierto con HA. (b) Hueso formado alrededor del implante de PEEK. (c) Actividad ALP a los 7 días (Izquierda) y 21 días (derecha) en SBF de la muestra recubierta con HA (oscuro) y la muestra de control (claro). [46]

Las conclusiones del estudio postulan este método como una forma viable de aplicar recubrimientos de HA con buena adherencia y osteointegración mejorada en sustratos tridimensionales topográficamente complejos, en concreto para su aplicación en implantes vertebrales y cajas discales.

Otras técnicas físicas de deposición utilizadas para formar capas delgadas de HA sobre sustratos de PEEK son la pulverización catódica (o *magnetron sputtering*) [147] y el IBAD [134]. En el estudio de J.W. Durham III *et al.* (2016) [134] se aplica un doble recubrimiento de YSZ (*yttria-stabilized zirconia*) (500nm) y HA (500 nm) mediante IBAD sobre sustratos cilíndricos de PEEK y se evalúa su adherencia y osteointegración a través de micro-CT, histología y ensayos de *pull-out*. La elección de la técnica se basa en la mejora de la adherencia debida a la implantación atómica que ocurre durante la deposición de la capa. La capa de YSZ tiene una doble función, proteger el sustrato de PEEK de altas temperaturas (ya que se realiza un postprocesado mediante microondas y autoclave) y servir de sustrato para la capa de HA. Para la evaluación *in vivo* se tienen tres tipos de muestra: (i) el control, (ii) YSZ/HA PEEK postprocesado con microondas y (iii) YSZ/HA PEEK postratado con microondas y autoclave. Los resultados son una mejora de la osteointegración en ambos implantes con un BIC muy superior respecto a la muestra sin recubrir.

En el mismo estudio también aparece una mejora de las propiedades mecánicas de los implantes tras el postprocesado. Tras 18 semanas de observación, las muestras postprocesadas solo con microondas ven su resistencia a la rotura incrementada sin ver afectada su rigidez. Por otro lado, las muestras tratadas con microondas y autoclave experimentan una reducción de su rigidez a lo largo del periodo de observación, pero mejoran su resistencia a la rotura al final del mismo.

En el estudio de A. Rabie *et al.* (2013) [147] también se utiliza una capa intermedia de YSZ (450nm) sobre el sustrato de PEEK (activado con plasma O<sub>2</sub>) para aplicar una capa de HA (750nm) mediante *sputtering* por magnetrón. A las muestras se les aplica posteriormente un tratamiento de recocido hidrotérmico o mediante microondas para mejorar la cristalización de HA. Para este estudio se compara el efecto en la adhesión de los distintos pretratamientos y postratamientos, llegando a la conclusión de que la activación de la superficie del PEEK con plasma O<sub>2</sub> mejora la adhesión (desde 5.51 ± 2.2.8 MPa sin pretratamiento a los 31.34 ± 6.02 MPa tras 25 min de tratamiento con plasma O<sub>2</sub>) del recubrimiento con el tiempo hasta 25 min, mientras que los recocidos disminuyen ligeramente la adherencia.

Este estudio también indica que la adhesión celular de osteoblastos aumenta en las muestras con postratamiento térmico con respecto a las muestras únicamente recubiertas, siendo superior al doble que en las muestras de PEEK puro, probablemente a causa de la cristalización de HA que provoca el recocido, lo cual modificaría topográficamente la superficie a nivel nanométrico.

Se ha encontrado en la literatura un proceso de mayor complejidad que los anteriores para formar una capa de HA a través de la hidroxilación, silanización y carboxilación del PEEK (obteniendo PEEK-COOH) o una nueva hidroxilación tras la silanización y una fosforilación (Obteniendo PEEK-PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub>). El resultado de este estudio [45], tras la inmersión de las muestras en SBF durante 4 semanas, es una capa de HA poco cristalizado que aumenta la adhesión y proliferación de osteoblastos con respecto al PEEK sin recubrir y al PEEK hidroxilado (p-PEEK). Las muestras p-PEEK y PEEK-CH-CH<sub>2</sub> no mostraron cambios a lo largo de las 4 semanas de incubación en SBF,

reafirmando que la estabilidad de los grupos CH-CH<sub>2</sub> y el PEEK puro no inducen formación de HA. En cambio, para las muestras de PEEK-COOH y PEEK-PO<sub>4</sub>H<sub>2</sub> se observa un recubrimiento completo de apatita tras 3 semanas de incubación, con la particularidad de que la muestra de PEEK-COOH presenta nanocristales con exceso de calcio que impiden el crecimiento tridimensional de HA.

Tras esta revisión de las técnicas para depositar HA en PEEK, se puede extraer que las capas depositadas mediante técnicas PVD, presentan mayor espesor de capa (del orden de los μm) que las capas depositadas mediante *spin coating* o aerosol. Por otro lado, las técnicas de IBAD y *magnetron sputtering* también presentan mayor fuerza de adherencia, aunque pueden necesitar una capa intermedia (YSZ) para proteger al sustrato del calor del proceso y del recocido. Además, la activación de la superficie del PEEK con plasma O<sub>2</sub> arroja buenos resultados en cuanto a la adherencia de las capas subsiguientes. Se puede afirmar, pues, que la utilización de HA como recubrimiento bioactivo mejora la osteointegración de las superficies de PEEK, independientemente del método utilizado, aunque sería conveniente analizar los esfuerzos a los que va a estar sometido cada implante para elegir el mejor método en función de los costes, el tiempo, la adherencia necesaria, espesor y homogeneidad de la capa. Además de estos estudios que utilizan la HA como recubrimiento sobre PEEK, también se encuentran artículos científicos en los que se emplean otros materiales como el Ti [75, 78, 81, 148], TiO<sub>2</sub> [74], Au [78], DLC [89, 149], Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> [150] o MgP [151] para mejorar la osteoconductividad de las superficies de los implantes de PEEK.

En el estudio P. Robotti et al. (2019) [75] se realiza una revisión de los recubrimientos de Ti y HA aplicados mediante *plasma spray* sobre sustratos de PEEK. Por norma general, la utilización de spray de plasma a presión atmosférica (APS) para depositar capas de Ti presenta una baja adhesión y cohesión de la capa con respecto a su aplicación en atmósferas controladas (CAPS), probablemente debido a la presencia de oxidación en ciertas áreas. A pesar de que APS cumple con los requerimientos necesarios para uso clínico, los procedimientos CAPS y spray de plasma en vacío (VPS) son especialmente útiles para capas porosas, las cuales mejoran la adhesión celular.

En esta revisión se hace especial hincapié en el efecto de los recubrimientos en la adhesión, resistencia al desgaste y las propiedades mecánicas de los sustratos de PEEK y CFR-PEEK y se sintetiza la información en la tabla 1, que presenta las condiciones típicas de aquellos recubrimientos que superan los estándares internacionales de adhesión de la capa (ASTM, ISO y la FDA) en materia de implantes para recubrimientos de HA (al menos 15 MPa [152]) y Ti (al menos 22 MPa [153]) sobre sustratos metálicos. Estos estándares, a pesar de estar dirigidos a sustratos metálicos, son aplicables a PEEK prestando especial atención a la adhesión y la menor rigidez de este material polimérico. Los valores de la tabla se refieren a sustratos de PEEK del fabricante Invibio para todas las muestras y ven reducida su fuerza de adhesión en pocos MPa con respecto a sustratos de CFR-PEEK del mismo fabricante, lo que se achaca a un sustrato más rígido y con menores tensiones residuales.

Tabla 3: Características típicas de los recubrimientos por spray de plasma en sustratos de PEEK. [155]

Recubrimiento	Técnica	Espesor recomendado (µm)	Rugosidad media (Ra µm)	Fuerza de adherencia (MPa)	Porosidad (%)	<i>Debris</i> tras 100 ciclos (mg)
HA	APS	65 ± 20	6 ± 2	19 ± 3	< 10	-
Ti con baja rugosidad	APS	90 ± 30	7 ± 3	28 ± 4	3 - 10	37 ± 4
Ti con alta rugosidad	CAPS	65 ± 20	30 ± 10	40 ± 5	30 - 50	22 ± 4
Ti poroso	CAPS	400 ± 100	60 ± 20	42 ± 5	50 - 60	28 ± 10
	CAPS	250 ± 100				
Ti poroso + HA	+		30 ± 10	26 ± 3	-	-
	APS	65 ± 20				

Para la utilización de spray de plasma en recubrimientos de HA y Ti sobre PEEK es necesario controlar la temperatura de deposición (ralentización del proceso, sistemas de refrigeración más eficientes o ajustando la distancia entre el sustrato y el plasma), ya que el sustrato puede ser dañado por efecto de la temperatura, lo cual se puede observar en la deformación, degradación y

decoloración del mismo. En la Figura 17 (a) se muestra el efecto de un calentamiento excesivo en sustratos de materiales poliméricos como el PEEK, donde se deforma completamente la pieza. Por otro lado, en la Figura 17 (b) se aprecia en el corte transversal a escala microscópica el efecto de un ligero sobrecalentamiento del sustrato, el cual da lugar a la formación de poros bajo la capa formada.

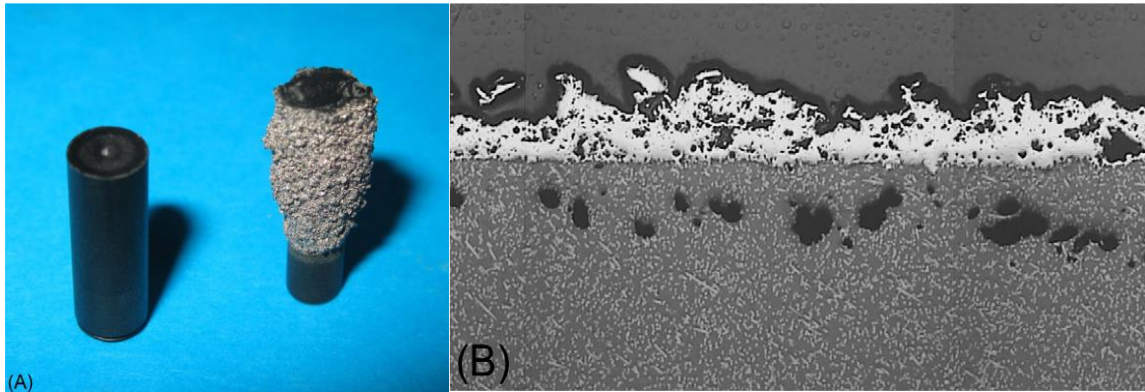


Figura 17: (A) Daño potencial como efecto de un sobrecalentamiento excesivo del sustrato de PEEK. (B) Efecto de un pequeño sobrecalentamiento sobre el sustrato, el cual crea poros y agujeros bajo la superficie recubierta. [154]

En esta misma revisión se realizan ensayos de fatiga en sustratos de PEEK recubiertos mediante APS con capas de Ti o HA, observándose que los recubrimientos de HA no afectan a la resistencia a la fatiga del PEEK, mientras que los de Ti reducen la misma. Esto se representa en la Figura 18 y se debe a la distinta naturaleza de cada material: en el caso de la HA (línea verde, con patrón triangular), un material rígido, la capa se rompe y despega durante los ciclos de fatiga, por lo que las muestras dejan de estar recubiertas y presentan la misma resistencia a la fatiga en los ensayos que las muestras de control; en el caso del Ti (línea verde con patrón circular y línea azul con patrón en X, para una baja y alta rugosidad, respectivamente), la capa se rompe pero no se despega del sustrato, de manera que la grieta se propaga al sustrato, reduciendo la resistencia a la fatiga del conjunto sustrato recubrimiento con respecto a las muestras sin recubrir.

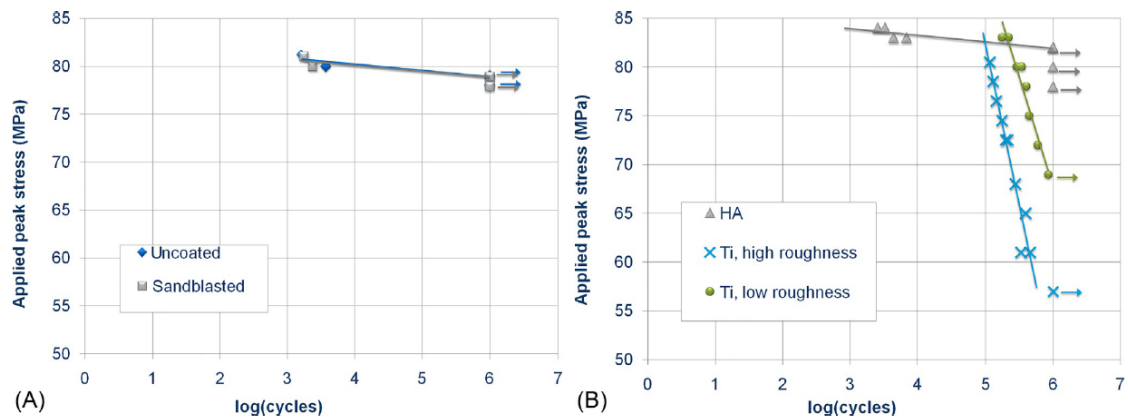


Figura 18: Curvas de fatiga de (A) PEEK puro (azul) y PEEK con tratamiento de arenado (gris) y (B) PEEK recubierto con HA (gris) y Ti de alta rugosidad (azul) y baja rugosidad (verde). [74]

En un estudio posterior de P. Robotti *et al.* (2019) [75], se aplica un recubrimiento de Ti poroso mediante VPS sobre superficies de Ti6Al4V y PEEK y se evalúa su adhesión y su capacidad osteointegradora en modelos ovinos durante 12 semanas. Los resultados, además de reportar una mejor osteointegración en los implantes recubiertos, muestran fuerzas de adhesión similares para ambos sustratos: 47,9 MPa para la capa sobre Ti6Al4V de 600  $\mu\text{m}$  y 43,8 MPa para la capa sobre PEEK de 400  $\mu\text{m}$ . Estos resultados son interesantes para implantes discales, ya que se pueden conseguir recubrimientos similares con características mecánicas óptimas en el caso de los sustratos de PEEK.

Por otro lado, en cuanto a estudios clínicos, que indican el resultado real de las prótesis parcialmente recubiertas tras ser implantadas en pacientes reales, el estudio de A. Kotsias *et al.* (2017) [155] sobre espaciadores discales indica que existe una mayor (2.3 veces mayor) probabilidad de fusión total implante-hueso en los implantes de PEEK recubiertos con Ti respecto a los implantes sin recubrir durante los primeros 6 meses tras la implantación. No obstante, este ratio se reduce a los 18 meses tras la implantación. Kotsias propone el recubrimiento completo de este tipo de prótesis como siguiente gran paso para la mejora de los ratios de fusión y la reducción del dolor de los pacientes con este tipo de implante quirúrgico.

Otro ejemplo de aplicación de capas de Ti sobre sustratos de PEEK es el que se muestra en el estudio de C. Han *et al.* (2010) [81] en el cual se utiliza EB-PVD para depositar una capa uniforme de 1µm sobre un tornillo de PEEK para evaluar sus características osteoconductoras *in vitro* e *in vivo* en conejos durante 12 semanas. Los resultados de los experimentos *in vitro*, representados en la Figura 19, indican viabilidad de osteoblastos MC3T3-E1 (A y B, osteoblastos humanos) y actividad ALP (C) de casi el doble en las muestras recubiertas con Ti con respecto a las muestras de control. En cuanto a los resultados *in vivo*, también en la Figura 19 (D), el ratio BIC de las muestras recubiertas es significativamente mayor (51%) que en las muestras de control (32%) tras 12 semanas de implantación

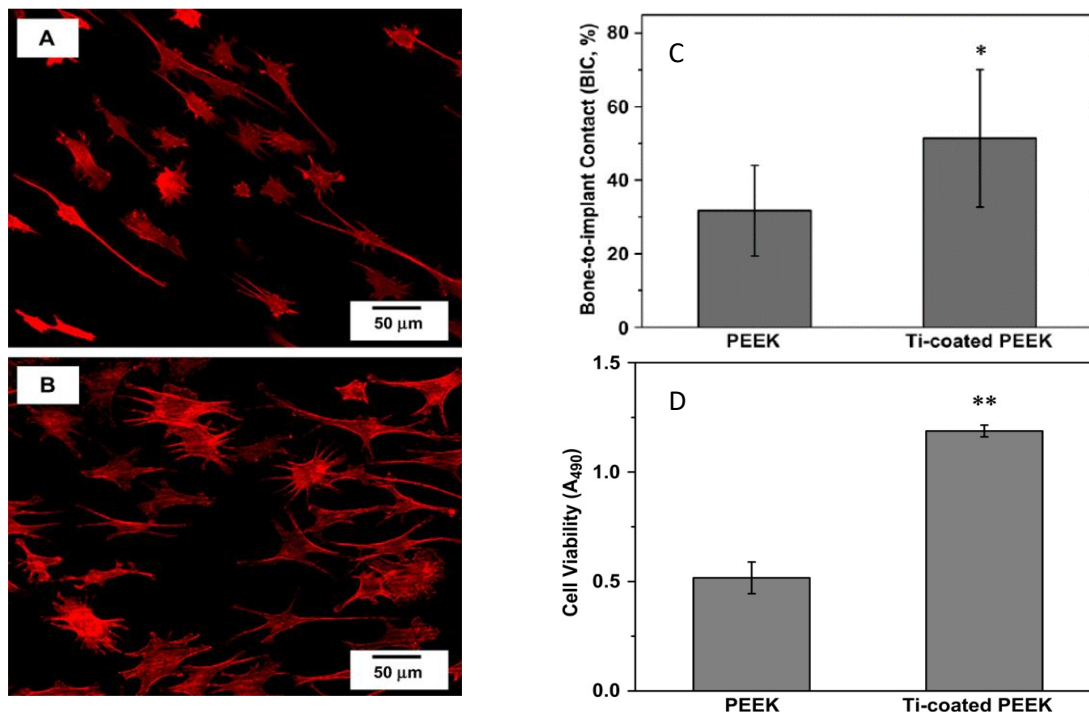


Figura 19: Proliferación de MC3T3-E1 en PEEK (A) y PEEK-Ti (B) al microscopio láser confocal. (C) Diferencias en BIC entre PEEK y PEEK-Ti. (D) Diferencias en viabilidad celular entre PEEK y PEEK-Ti. [81]

En el estudio de C. Yao *et al.* (2007) [78] también se aplica una técnica PVD, en concreto IPD (*ion plating deposition*), para evaluar recubrimientos de Ti y Au en sustratos de PEEK, UHMWPE y PTFE, obteniendo una superficie nanoestructurada del orden de los 100 nm y aumentando notablemente la



capacidad de adhesión y proliferación celular de manera similar en la superficie de los implantes recubiertos por Au y Ti. C.Yao y su equipo atribuyen esta mejora de la osteointegración de los implantes a la nueva rugosidad superficial de los sustratos e hidrofilia del del recubrimiento.

Uno de los estudios más importante durante la búsqueda bibliográfica es el de H.D. Jung *et al.* (2019) [156], ya que en él se aplica un recubrimiento de Ti sobre un sustrato de PEEK obtenido mediante impresión 3D. Este estudio sirve de pilar para extrapolar las técnicas de modificación superficial en PEEK obtenido por métodos convencionales a PEEK obtenido mediante impresión 3D, puesto que H.D. Jung y su equipo caracterizan las superficies en cuanto a su rugosidad superficial, hidrofilia, propiedades mecánicas y efecto de la temperatura del proceso en las mismas, así como su capacidad osteoconductor en ensayos *in vitro* e *in vivo* mediante muestras cilíndricas y muestras implantables semirecubiertas en forma de tornillo. El resultado es una muestra porosa cuya resistencia a la tensión (84.1 MPa) es un 86% la del PEEK obtenido por mecanizado (98 MPa), con un módulo de Young de 2.42 GPa y resistencia a la compresión de 78.7 MPa, por lo que se puede afirmar que presenta características mecánicas similares a las de PEEK obtenido por mecanizado 3.6 GPa y 118.0 MPa, respectivamente).

Con respecto a la superficie de la muestra, en la Figura 20 se pueden observar las capas impresas en 3D en la superficie del implante, que le confieren rugosidad a escala microscópica y que, tras la aplicación del recubrimiento de 500 nm mediante sputtering por magnetrón, resultan en una superficie ondulada (C y D). En los resultados del estudio, también representados en la Figura 20, no se observa aumento significativo de la rugosidad (gráfica superior), puesto que la diferencia entre las alturas máxima y media es similar en todas las muestras; aunque la hidrofilia (gráfica inferior) mejora con el recubrimiento de Ti en ambos sustratos, lo que refuerza las similitudes en la extrapolación de los estudios en PEEK convencional a PEEK-3D, puesto que exhiben el mismo comportamiento.

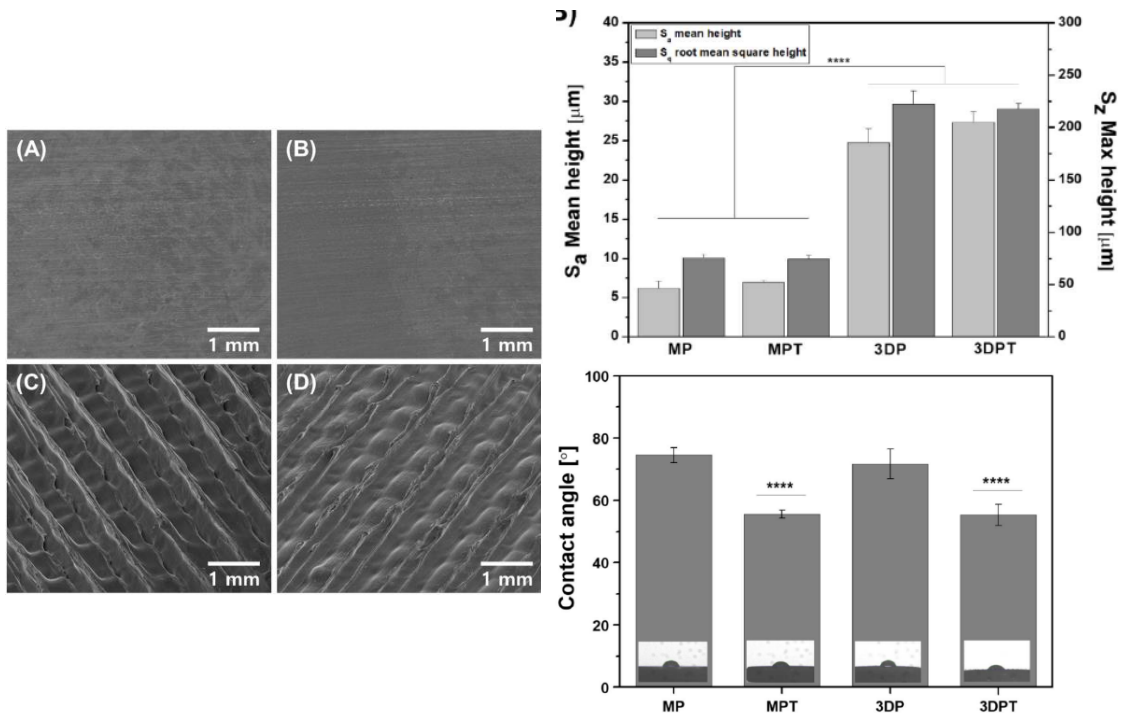


Figura 20: (Izq.) Rugosidad superficial (A) PEEK, (B) PEEK-Ti, (C) 3D-PEEK y (D) 3D-PEEK-Ti. (Der. arriba) Comparativo de la rugosidad superficial. (Der. Abajo) Comparativo del ángulo de humectancia [156]

Con respecto a la osteointegración *in vitro*, parece existir mayor adhesión celular en los implantes obtenidos mediante impresión 3D, aunque esta no es significativa. La actividad ALP es estadísticamente similar a los 7 días de incubación, mientras que en las muestras obtenidas por AM es significativamente mayor a los 14 días, posiblemente debido a las distintas topografías superficiales.

Finalmente, se introducen en ratas los implantes en forma de tornillo y semirecubiertos tal y como se muestra en la imagen A de la Figura 21 y se evalúa su osteointegración mediante corte histológico y micro-CT, así como el volumen de hueso formado alrededor de cada muestra a las 4, 8 y 12 semanas tras la implantación. Las gráficas B de la Figura 21, en consonancia con los *estudios in vitro*, parece indicar que la topografía superficial de los implantes 3D influye positivamente en la capacidad de formación de hueso de las superficies, especialmente a las 4 y 8 semanas tras la implantación. La reducción de la formación de hueso tras un periodo de tiempo, al igual que ocurría en los

estudios de clínicos de A. Kotsias et al. (2017) [155], podría deberse la asimilación del implante por parte del medio. Por otro lado, se observa formación de hueso rellenando las rugosidades resultantes del proceso de impresión, lo que puede mejorar la adherencia de la capa de hueso formado y la superficie del implante.

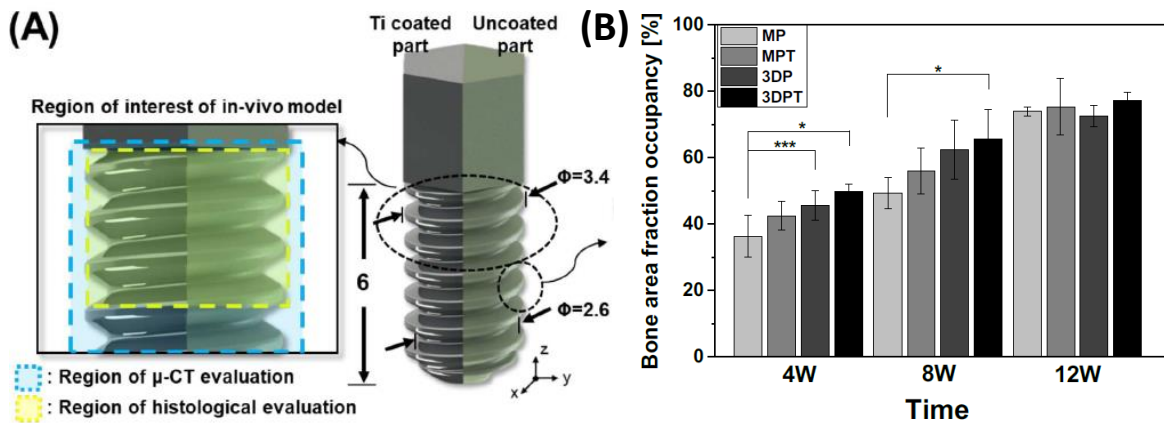


Figura 21: (A) Modelo de implante semicubierto para evaluación in vitro. (B) Porcentaje de área de hueso formado alrededor de cada tipo de implante. [156]

En este estudio no se caracteriza la fuerza de adhesión de la . Aun así, la topografía superficial producto del proceso de impresión 3D podría incrementar la adherencia de las capas de Ti. Por otro lado, y a la vista de los resultados, la topografía superficial de los implantes impresos en 3D parece afectar de manera muy positiva la interfaz hueso-implante. Como se observa en la Figura 21, la fracción de área de hueso formado alrededor de los implantes de PEEK 3D es mayor incluso que la del PEEK convencional recubierto de Ti. Esta última afirmación resulta interesante de cara futuros estudios, ya que, si se mejora la capacidad osteogénica del PEEK sin necesidad de recubrirlo y consiguiendo buenas propiedades mecánicas se daría lugar un gran ahorro en tiempo y maquinaria, puesto que solo se necesita una impresora 3D para conseguir el implante. Como conclusión tras el análisis de este estudio, parece viable la extrapolación de los resultados de aplicar recubrimientos sobre PEEK convencional al PEEK-3D haciendo posible conseguir implantes personalizables, con capacidad osteogénica mejorada y otras características asociadas al PEEK (radiolucencia, propiedades mecánicas).

Además de los recubrimientos de Ti, también es común la aplicación de recubrimientos de TiO<sub>2</sub> por sus buenas propiedades osteoconductoras [17, 64, 82], se ha encontrado literatura referente a la aplicación de recubrimientos de TiO<sub>2</sub> sobre sustratos de PEEK, concretamente mediante técnicas ALD y HiPIMS. En la tesis doctoral de A. Jhonson (2017) [157] se comparan PEEK poroso, PEEK arenado, PEEK obtenido por inyección y PEEK recubierto con TiO<sub>2</sub> mediante ALD en relación a su rugosidad con el fin de decidir qué tipo de superficie es mejor en términos de osteointegración. Las capas obtenidas mediante ALD de TiO<sub>2</sub> se obtienen sobre una capa de Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, también depositada mediante ALD sobre el PEEK para incrementar la nucleación el polímero termoestable. Los resultados indican que el PEEK poroso y el PEEK tratado superficialmente con arenado presentan rugosidad similar y que la aplicación de la técnica ALD incrementa la rugosidad de cada tipo de superficie, en lugar de conservarla, característica a tener en cuenta para su aplicación en implantes óseos.

El otro estudio sobre aplicación de recubrimientos de TiO<sub>2</sub> sobre PEEK convencional es el de Y. Yang et al. (2015) [74], en el que la deposición se realiza mediante HiPIMS y mediante *sputtering* convencional, comparándose las características mecánicas y biológicas resultantes de cada técnica. Durante el proceso de deposición se descubre que el ratio de O<sub>2</sub>/Ar influye directamente en la proporción de fases anatasa (A-TiO<sub>2</sub>) y rutilo (R-TiO<sub>2</sub>) del recubrimiento resultante, por lo que se obtienen muestras con distintas configuraciones consistentes en una intercapa de aproximadamente 600 nm de Ti y 184 nm en el caso de A-TiO<sub>2</sub> o 244 nm en el de R-TiO<sub>2</sub> para un tiempo de deposición de 30 min mediante HiPIMS. Los resultados indican mayor fuerza de adhesión en los ensayos de rayado en los recubrimientos realizados mediante HiPIMS que en los realizados mediante *sputtering* por magnetrón convencional, tanto en seco como en inmersión en SBF, observándose que las capas depositadas por *sputtering* convencional se delaminaban completamente en SBF, lo cual las incapacita para su implantación en el cuerpo humano. Posteriormente, se evalúa *in vitro* la osteoconductividad de cada tipo de recubrimientos con respecto al PEEK puro, observándose mayor osteoconductividad en los recubrimientos de TiO<sub>2</sub>, especialmente en los de R-TiO<sub>2</sub>, gracias su mayor hidrofilia y a la

abundancia de grupos -- OH<sup>-</sup> en la superficie de los mismos. En la Figura 22 (a) se observa la formación de filopodias y lamellipodias en las muestras recubiertas de TiO<sub>2</sub>, lo que señala mayor movimiento celular en esa superficie y por tanto, mejor osteoconductividad. También se representa en la Figura 22 (b) la diferente capacidad osteogénica de las fases anatasa y rutilo de las muestras recubiertas.

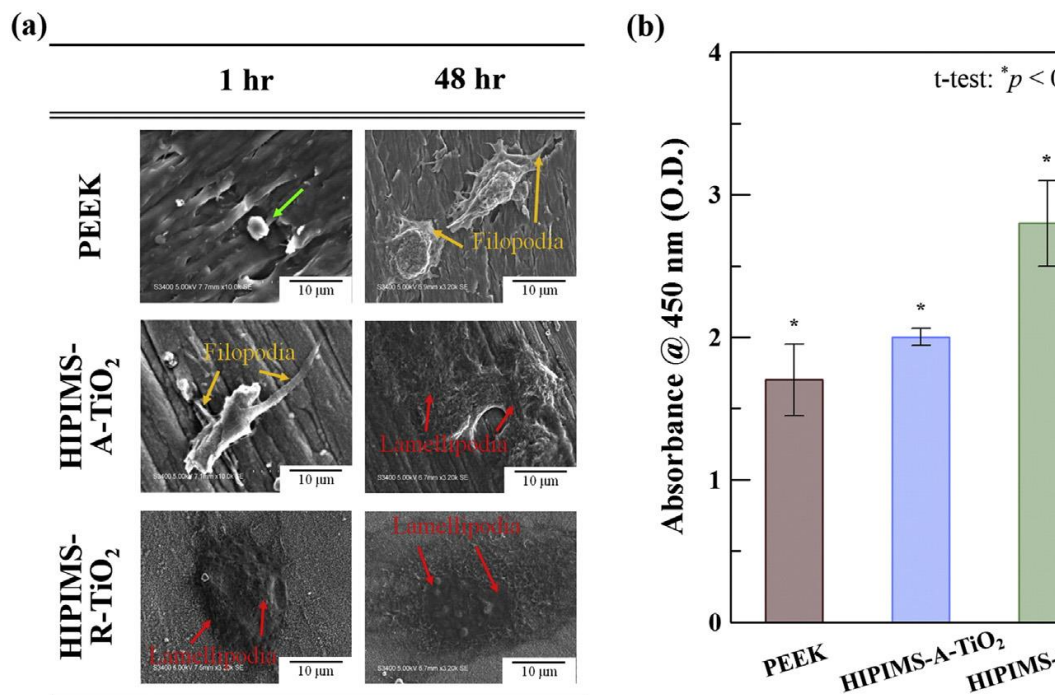


Figura 22: (a) Adhesión de osteoblastos en cultivos de 1h y 48 h sobre PEEK y TiO<sub>2</sub>-PEEK. (b) Capacidad de proliferación celular de osteoblastos en cada tipo de muestra. [74]

Por tanto, se puede afirmar que los recubrimientos de TiO<sub>2</sub> obtenidos por HiPIMS superan en características mecánicas a aquellos obtenidos mediante *sputtering* convencional y que la proporción de fases anatasa y rutilo se puede controlar mediante la cantidad de O<sub>2</sub> durante el proceso de deposición e influye en la capacidad de proliferación de osteoblastos de las superficies resultantes.

Otros recubrimientos menos comunes para mejorar la osteointegración son los de carbono, en concreto DLC, que, como se explica mas adelante, tiene su principal aplicación en superficies de rozamiento debido a sus excelentes propiedades tribológicas. No obstante, en el estudio de H. Wang *et al.* (2010)

[149] se utiliza para mejorar la osteoconductividad de las superficies de PEEK a través de su deposición mediante *plasma immersion ion implantation and deposition* (PIII&D) , la cual es una técnica IBAD que aúna la implantación de iones y la deposición mediante *sputtering* por medio de uno o varios blancos de *sputtering*. En este estudio se evalúan las propiedades mecánicas y la capacidad de adhesión y proliferación celular a través de microscopía, ensayos de dureza, ensayos mecánicos y ensayos *in vitro*. Los resultados indican un aumento de la rugosidad de casi un 50% con respecto a la muestra de control y la mejora de la dureza (de 0.2GPa a 1.9 GPa en ensayo de indentación de 50nm a 900nm), así como del módulo elástico (De 5 GPa a 16 GPa) (Fig. 24). Por otro, lado la nueva superficie muestra mayor hidrofilia que la del PEEK puro y la capacidad adhesión y proliferación celular mejora notablemente a partir de los 6 días de incubación en SBF.

En otro estudio de F. Awaja *et al.* (2018) [89], se evalúan 6 muestras de PEEK activado con plasma de distintas concentraciones de CH<sub>4</sub>, H<sub>2</sub>, O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub> y recubiertas con una capa de carbono amorfo y DLC (aC/DLC) y 6 muestras de PEEK activado con plasma en las mismas concentraciones recubierto con una intercapa de 1 μm de óxido de grafeno (GO) y posteriormente con la capa de a-C/DLC. Posteriormente se evalúa la rugosidad, composición, toxicidad capacidad de adhesión y proliferación celular de cada muestra. Los resultados indican que aquellas muestras funcionalizadas con O<sub>2</sub> y N<sub>2</sub> presentan mayor capacidad de osteointegración respecto de las muestras sin activación superficial, posiblemente debido a la rugosidad y tamaño de poros. Por otro lado, no se observa toxicidad derivada del GO, pero si efectos negativos causados por estrés oxidativo derivado de la presencia de grupos carboxilados.

Además de los derivados del carbono, otro estudio de Y. Ren *et al.* (2018) [151] aplica un recubrimiento biomimético de 800 nm asistido por microondas de fosfato de magnesio (AMP) sobre sustratos de PEEK activados con NaOH (PEEK-OH-AMP) y ácido sulfúrico (PEEK-S-AMP). Tras la preparación de las muestras, se evalúa su hidrofilia, rugosidad, y capacidad de adhesión y proliferación de osteoblastos. El ángulo de contacto disminuye enormemente en ambas muestras recubiertas, aunque especialmente en la muestra PEEK-S-

AMP debido a las distintas topografías de cada superficie. Además, en este estudio se observa mayor viabilidad de osteoblastos MC3T3-E1 a los 3 días en las muestras PEEK-S-AMP que en las otras dos muestras y se propone el fosfato de magnesio como un material viable como recubrimiento sobre PEEK en regeneración de tejido óseo. Por otro lado, el estudio no presenta información sobre la adhesión de la capa, su resistencia al desgaste y sus características mecánicas, por lo que es necesario investigación al respecto.

Para finalizar este apartado, se ha encontrado mediante la búsqueda bibliográfica otro tipo de recubrimiento aplicable sobre PEEK para mejorar la osteointegración. En este caso se trata de un nitruro de silicio ( $\text{Si}_3\text{N}_4$ ), conocido por sus características osteoconductoras y su biocompatibilidad, además de dureza y resistencia al desgaste y la corrosión [159]. En el estudio de Y. Dai et al. (2020) [151] se deposita sobre un sustrato de PEEK mediante *dip coating* y posterior sinterizado y se evalúan las características de la capa (fuerza de adhesión, rugosidad e hidrofilia) y la capacidad de adsorción de proteínas, viabilidad celular y actividad ALP in vitro. El resultado es una capa de  $10\ \mu\text{m}$  de  $\text{Si}_3\text{N}_4$  con un aumento de rugosidad ( $R_a$ ), representado en la Figura 23 (A, B y C), de un 200% con respecto al PEEK sin recubrir; y un aumento de la hidrofilia (de  $115^\circ$  a  $67^\circ$ ), representado también en la Figura 23 (D). Por otro lado, la fuerza de adhesión es de 7.9 MPa, que, según la FDA [154] no cumpliría el mínimo para sustratos metálicos.

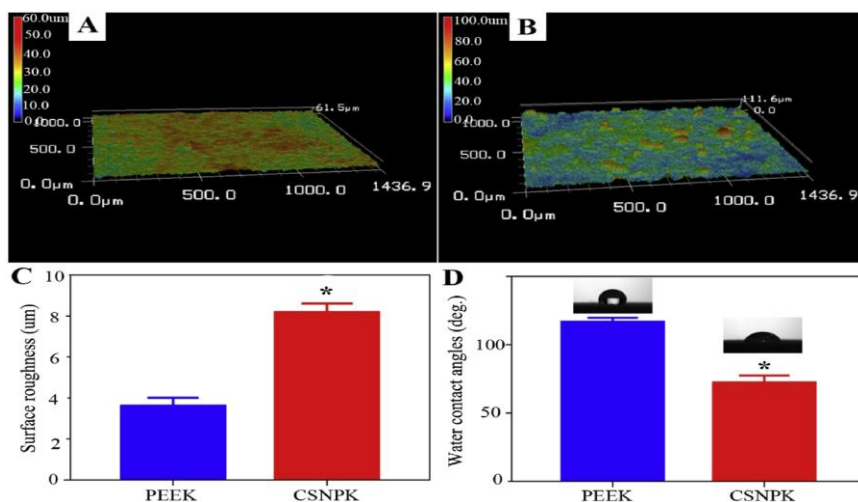


Figura 23: Imágenes 3D de las superficies de (A) PEEK y (B) PEEK-Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub>. (C) Rugosidad superficial. (D) Ángulo de humectancia. [151]

Posteriormente se implantan las muestras en ratas para los estudios in vivo y se evalúan mediante micro-CT e histológicamente las muestras a las 4 y 8 semanas tras la implantación. Los resultados de los experimentos in vitro indican mayor adhesión y proliferación celular, así como actividad ALP en las muestras recubiertas con Si3N4. Además, las muestras recubiertas liberan en el tiempo iones Si+ que crean una atmósfera ligeramente alcalina alrededor de la muestra, lo que es conveniente para el crecimiento celular. Por último, los resultados in vivo demuestran una buena regeneración ósea y osteointegración a partir de la reconstrucción mediante micro-CT y la histología. La Figura 24 contiene la reconstrucción a partir de las microtomografías de los cráneos de las ratas en las que fueron implantadas las muestras, observándose mayor cantidad de hueso para la muestra recubierta (CSNPK) con respecto a la muestra sin recubrir (PEEK), tanto a las 4 como a las 8 semanas tras la implantación.

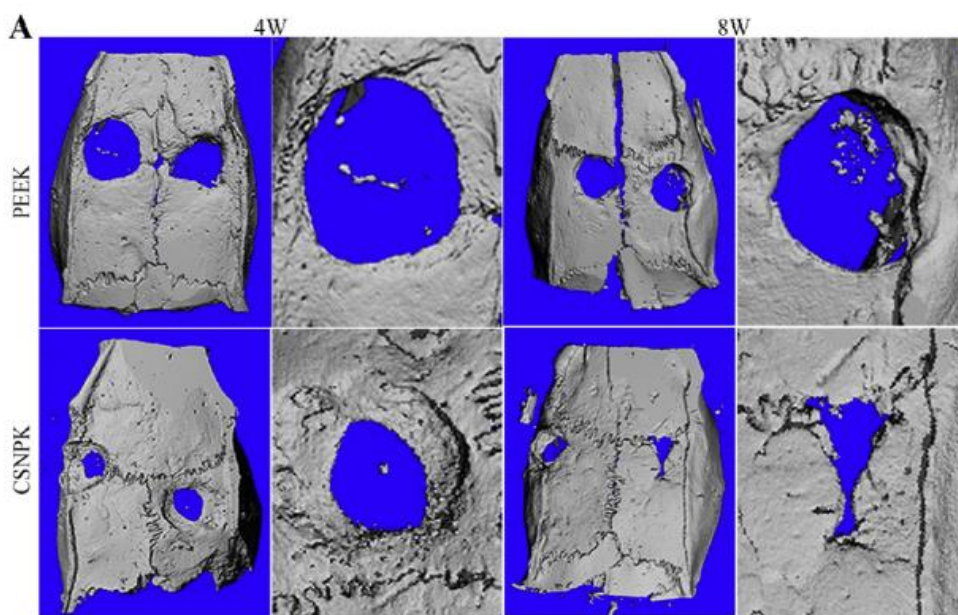


Figura 24: Reconstrucción 3D de a partir de las micro-CT de los cráneos de las muestras in vivo. [151]

Hasta este punto, se han expuesto los documentos encontrados sobre recubrimientos en PEEK aplicables en osteointegración. Las distintas técnicas y materiales influyen significativamente en las características mecánicas y biológicas de las nuevas superficies de los implantes y no todos los estudios presentan información sobre resistencia a la fatiga y fuerza de adhesión de la capa, parámetros de importancia si se habla de sustratos de PEEK. No obstante,



se pueden extraer algunas conclusiones de los estudios consultados de cara a proponer técnicas y materiales para recubrir sustratos de PEEK. Para ello hay que tener en cuenta ciertas premisas:

- La capacidad de adhesión, proliferación y viabilidad celular, y por ello, la osteointegración, depende en gran medida de la rugosidad superficial y la hidrofilia de las superficies. Por lo que la activación de las superficies con plasmas o químicos mejora la adhesión e hidrofilia de las capas subsiguientes y la adhesión de células por medio de la topografía superficial.
- Al utilizar técnicas de deposición sobre sustratos de polímeros termoplásticos como el PEEK, es necesario controlar la temperatura del sustrato, ya sea mediante una intercapa protectora (YSZ), el ajuste de las distancias entre la fuente de calor y el sustrato, la ralentización del proceso o la mejora de la refrigeración.
- Según la FDA, la fuerza mínima de adhesión de la capa en materia de implantes para recubrimientos de *plasma spray* con HA y Ti es de 15 y 22 MPa, respectivamente. Esta medida puede servir de base, en ausencia de otras regulaciones, para establecer unas fuerzas de adhesión mínimas válidas para otras técnicas de deposición.
- Además de la HA, el Ti y el TiO<sub>2</sub>; los recubrimientos de carbono, fosfato de magnesio, oro y nitruro de silicio mejoran notablemente la osteointegración. Al aplicar capas de Ti o TiO<sub>2</sub>, es una buena práctica controlar la proporción de fases anatasa y rutilo, ya que esta última favorece en mayor medida la osteoconductividad de la superficie.

Partiendo de estas premisas, habría que descartar aquellos métodos de deposición que elevan la temperatura del sustrato cerca de la temperatura de fusión del PEEK, como es el caso de la mayoría de técnicas CVD, quedando así técnicas PVD, ALD (Si es posible encontrar precursores), variantes del *dip coating*, spray de plasma, etc. En el apartado 7 se continúa teorizando sobre los mejores métodos de deposición sobre un sustrato de PEEK con fines médicos.

Además de la mejora de la fusión implante-hueso, se ha encontrado en la literatura estudios de recubrimientos sobre PEEK enfocados a la mejora de las propiedades tribológicas, que encuentran su aplicación en las prótesis articulares de sustitución (cadera, rodilla, codo, tobillo, etc.). En el siguiente apartado se explican los documentos encontrados.

### 6.3 Recubrimientos para mejorar las propiedades tribológicas en medicina

Además de la osteointegración, los recubrimientos de DLC son útiles para mejorar las propiedades tribológicas en las superficies de PEEK, el cual ha sido propuesto como alternativa al UHMWPE en prótesis articulares, aunque presenta mayores episodios de fallo mecánico y mayor desgaste en contrapartes (elemento del sistema tribológico que contacta con el elemento friccionante a estudiar) de CO-CoCr [158].

En un estudio de J. Dufils *et al.* (2017) [31] se aplica un recubrimientos de DLC mediante PECVD a un sustrato de PEEK previamente texturizado con patrones hexagonales mediante láser y activado superficialmente con plasma O<sub>2</sub>. Se consiguen muestras con patrones de distintas profundidades (2, 12 y 21  $\mu\text{m}$ ) y concentración (10, 30 y 48%) que son posteriormente sometidas a ensayos de *pull-off* y de rayado. El resultado son 9 muestras con distintas configuraciones y designadas en base a la profundidad y la densidad del patrón hexagonal, tal y como se muestra en la Figura 25.

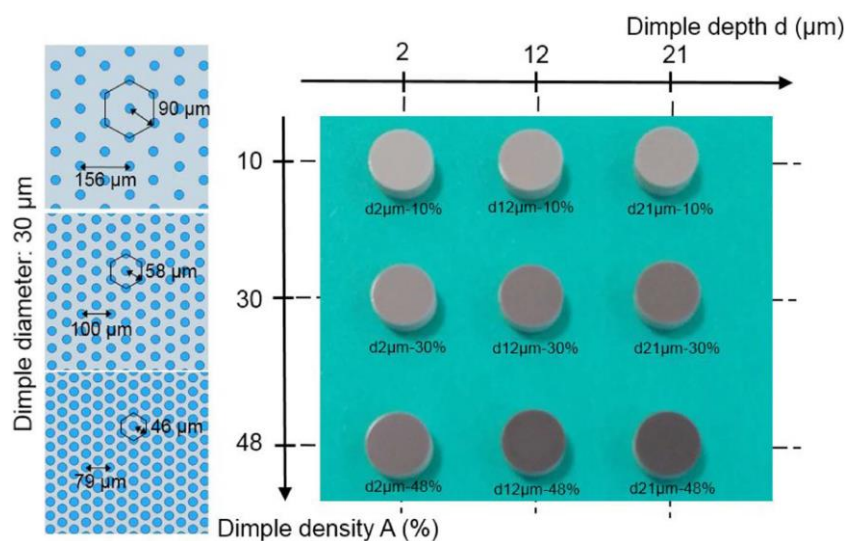


Figura 25: Distintas densidades y profundidades de la textura aplicada. [31]

En los ensayos de *pull-off* el resultado es fallo cohesivo entre los 1230 N y los 1630 N, por lo que se afirma que los recubrimientos están bien adheridos y que el patrón textural no afecta significativamente a la adhesión de las capas. Por otro lado, en los ensayos de rayado, la resistencia al rayado disminuye con el aumento de la profundidad y la densidad del patrón, ya que este actúa como imperfección y propagador de la grieta. Por último, se somete cada muestra a ensayos de fricción *ball-on-plate* de alúmina en seco, en agua y en grasa bovina. Los resultados indican que los recubrimientos de DLC sobre PEEK y PEEK texturado no rinden bien en seco, ya que todas las muestras rompen y se delaminaban por fatiga. En los ensayos en agua, las densidades de 10% y 30% permiten reducir el desgaste con respecto a la muestra de control. En los ensayos en grasa bovina el menor coeficiente de fricción se da en los recubrimientos sobre PEEK plano y sobre PEEK-2 $\mu$ m-10%, siendo este tipo de patrón el más interesante para mantener una buena adhesión del recubrimiento, buena resistencia al desgaste y una buena reducción del desgaste y la fricción en agua y grasa bovina.

Otro estudio de S. Ren *et al.* (2017) [159], utiliza como recubrimiento, en lugar de DLC, una capa de GLC (*graphite-like-carbon*) de 1,76  $\mu$ m depositada mediante sputtering por magnetrón y con una intercapa de Si de 275 nm. Previamente se aplican texturas al sustrato de PEEK con un diámetro de 300  $\mu$ m y una profundidad de 100  $\mu$ m, con densidades de 15% y 30%. Tras depositar las capas se realizan ensayos *pin-on-plate* de tribología con acero A316L en suero fisiológico y suero fetal bovino. Los resultados indican que las capas de GLC reducen la fricción y el desgaste en ambos fluidos, siendo el coeficiente de fricción (COF) menor para una densidad del 15% que para el 30%. Concretamente, no se observan marcas de deslizamiento en las muestras recubiertas en los ensayos en suero fetal bovino. Por otro lado, la carga aplicada tiene un papel importante en la reducción del rendimiento tribológico, resultando en un desempeño deficiente del recubrimiento a cargas altas y, donde la textura de las muestras es fundamental por su capacidad de formar una película elastohidrodinámica más gruesa que favorezca el deslizamiento, tal y como se expresa en el diagrama de la Figura 26.

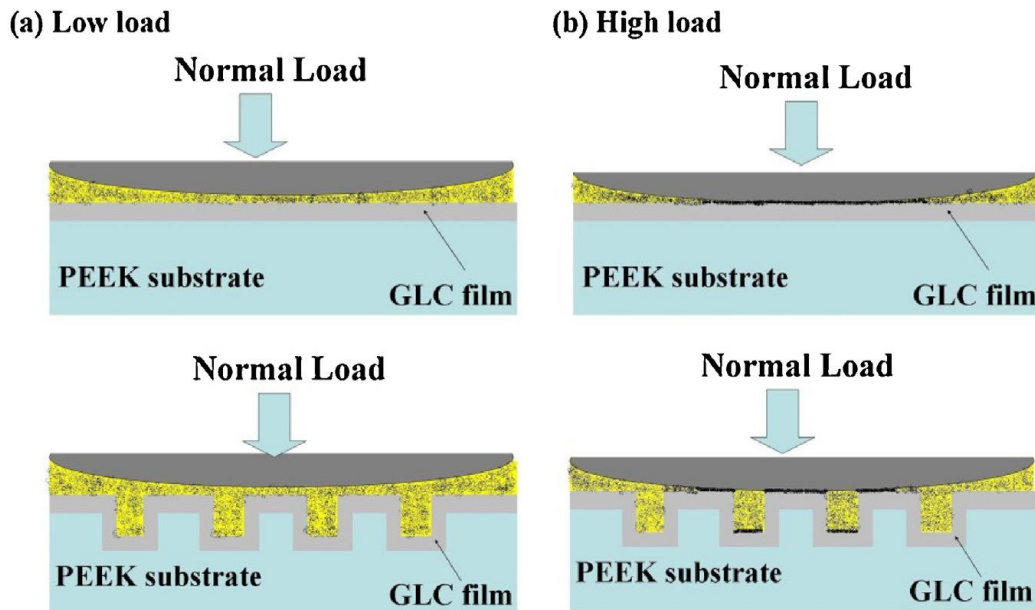


Figura 26: Diagrama esquemático del efecto de la textura durante la fricción para (a) baja carga y (b) carga fuerte. [158]

Es necesario considerar el efecto de la carga para cada aplicación. A pesar de que existen máquinas de simulación de prótesis para cada tipo de articulación, considerar que materiales o texturas son aplicables a cada parte del cuerpo supondría un ahorro importante de tiempo a la hora de realizar los test. Por ejemplo, en el estudio anterior [31] se observa que las capas de GLC no responden bien a los ensayos de fatiga bajo cargas altas, por lo que quizás sea necesario reconsiderar su uso en prótesis de cadera, sometidas a grandes esfuerzos por fatiga, pero pueden ser aplicables la sustitución de las falanges de los dedos. Por otro lado, como se indica la Figura 26 y se explica en el apartado 5.3.1.2 [95, 100–103], el tamaño y distribución de las texturas juega un papel importante en el desempeño tribológico de sistemas lubricados, actuando como reservorios locales de lubricante y ampliando el régimen de lubricación en película gruesa, además de actuar como trampas de partículas, atrapándolas y dejándolas fuera de la zona de contacto.

Además del DLC, se han aplicado con éxito recubrimientos poliméricos que mejoran las propiedades tribológicas del PEEK, como es el caso del UHMWPE o el PTFE. El UHMWPE es un material de uso extendido en prótesis articulares, especialmente en superficies de deslizamiento en contacto con

partes de aleaciones Co-Cr en prótesis de cadera. En varios estudios de A.S. Mohammed *et al.* (2016 y 2017) [160, 161] varios sustratos de PEEK, previamente activados con plasma, se recubren con UHMWPE mediante *dip coating* usando diferentes concentraciones de nanotubos de carbono y posteriormente se evalúa su rendimiento en condiciones de deslizamiento. En el estudio de 2016 [160] se sumergen los sustratos de PEEK en soluciones con concentraciones de UHMWPE de 3% y 5% y nanotubos de carbono (CNTs) de 0.2% y 0.3% dando lugar a 4 muestras (A = 3wt%UHMWPE + 0.1wt%CNTs, B = 3wt%UHMWPE + 0.2wt%CNTs, C = 5wt%UHMWPE + 0.1wt%CNTs, D = 5wt%UHMWPE + 0.2wt%CNTs) con un espesor de  $7.57 \pm 0.5 \mu\text{m}$  en las muestras A y B y de  $27 \pm 2 \mu\text{m}$  en las muestras C y D. Tras la preparación de las muestras se procede a realizar los ensayos *ball-on-disk* bajo una carga de 9 N y velocidad de deslizamiento variable (0.1, 0.2 y 0.5 m/s) y de ellos se obtienen que las propiedades tribológicas del PEEK mejoran notablemente, especialmente en el caso de las capas con un 0.2% de nanotubos de carbono, ostentando el máximo rendimiento la muestra B (3wt%UHMWPE + 0.2wt%CNTs), posiblemente debido a la distribución uniforme de CNTs y la estabilidad estructural que estos aportan.

Un año después, en otro estudio del mismo autor en 2017 [161], se evalúan la energía superficial y las propiedades tribológicas (5, 7 y 9 N a velocidad variable 0.1, 0.2 y 0.5 m/s) de una muestra de PEEK con una capa similar (3% UHMWPE sin CNTs) de  $27 \mu\text{m}$ . Como se explican en otros artículos [144, 162, 163], se comprueba, mediante el ángulo de humectancia, que la energía superficial aumenta con el tratamiento de plasma y la capa de UHMWPE exhibe un excelente comportamiento tribológico, con una reducción del coeficiente de fricción de 0.3 a 0.09 y más de 5000 ciclos para las cargas de 5 y 7 N. No obstante el recubrimiento falla a los 3600 ciclos bajo una carga de 9 N, lo que indica que el pequeño porcentaje de CNTs aumenta enormemente (casi 20000 ciclos [160]) la vida útil del recubrimiento de UHMWPE a mayor carga.

Estos estudios concluyen, como se ha mencionado anteriormente, que el pretratamiento con plasma de la superficie mejora la adhesión de las capas depositadas y que los recubrimientos de UHMWPE, especialmente reforzado

con nanotubos de carbono, protegen eficazmente el sustrato de PEEK, llegando incluso a los 25000 ciclos bajo una carga de 7N y una velocidad de 0.1 m/s.

Otro estudio de recubrimientos de materiales poliméricos sobre PEEK es el de L. Major *et al.* (2016) [164]. En el, se recubren sustratos de PEEK con capas porosas de PTFE mediante PACVD (*Plasma activated chemical vapor deposition*) a varias temperaturas (75°, 150° y 225°) y con diferentes concentraciones de los gases precursores HMDSO (hexametildisiloxano) : CF<sub>3</sub>H (hidrocarburos) (1:5, 1:10 y 1 :20). Nótese que la temperatura de transición vítrea (*T<sub>g</sub>*) del PEEK es de 143°, por lo que se evalúa en este estudio el impacto de la temperatura sobre el sustrato y la adherencia de la capa. Los resultados indican que no existe diferencia en la microdureza por debajo de la temperatura de transición vítrea (*T<sub>g</sub>*), pero esta aumenta cuando el proceso se realiza a 225° para todas las concentraciones de gases precursores. No obstante, este efecto repercute también en la adhesión de la capa, siendo ésta de 13 N a temperatura ambiente y de 5 N para el proceso a 225°. Este efecto se asocia con la presencia de porosidad en la capa cerca de la intercara. Para suplir los defectos de adhesión se repite el experimento con una intercapa de Si y se encuentra que, para un ratio HMDSO:CF<sub>3</sub>H de 1:10, las capas resultantes presentan porosidad solo en la superficie de la capa y no en la intercara, lo que es útil para mejorar la proliferación celular sin perjudicar otras propiedades como la tribología y la adhesión. Finalmente, se concluye que la estructura de multicapas puede mejorar las propiedades tribológicas del implante, encontrándose el mejor rendimiento tribológico para un ratio de 1:10, el cual también provee porosidad superficial, mejorando así la proliferación celular.

Tras esta revisión, se han visto como principales capas tribológicas aquellas basadas en las formas del carbono y aquellas basadas en varios polímeros de uso biomédico. La utilización de polímeros es interesante, ya que estos polímeros presentan propiedades mecánicas muy inferiores a las del PEEK (ejemplo: Resistencia a compresión PEEK:150 kN-m/kg, UHMWPE:50 kN-m/kg o Módulo elástico PEEK:100 a 220 MPa, UHMWPE: 50 MPa), pero mejoran su resistencia al desgaste y reducen su coeficiente de fricción al ser aplicados como recubrimientos.

A pesar de todo, aún es necesario investigación con respecto a los recubrimientos tribológicos sobre PEEK enfocados a su aplicación en biomedicina. Durante la búsqueda bibliográfica, se han echado en falta estudios sobre la deposición sobre PEEK de nitruros, carburos, aleaciones Co-Cr y otros materiales de buen desempeño tribológico que si se han aplicado en sustratos metálicos como el Ti y su aleaciones [165].

Por otro lado, además de la tribología y la capacidad osteointegradora, otra aplicación de los recubrimientos funcionales en prótesis de PEEK, con un enfoque que se puede extender más allá de su aplicación en implantes traumatológicos, es la capacidad de evitar ataques bacterianos o liberar fármacos mediante materiales como la Ag. A continuación, se explican los estudios encontrados al respecto.

#### **6.4 Recubrimientos para mejorar las propiedades antibacterianas.**

Como se explica en el apartado 5.1, es común el uso de Ag y compuestos de Ag para añadir propiedades antibacterianas a los implantes, lo que puede ser útil para la reparación de huesos infectados, contaminados o con un alto riesgo de infección bacteriana. No obstante, es necesario vigilar el ratio de liberación de iones de Ag, ya que esta puede afectar negativamente a la capacidad de proliferación celular en la superficie de los implantes.

Un ejemplo de este tipo de recubrimientos es el estudio de X. Liu *et al.* (2017) [166] en el que se aplican recubrimientos mediante *sputtering* por magnetron de nanopartículas de plata en distintos espesores (3, 6, 9 y 12 nm) y se comprueban la toxicidad con el tejido, la hidrofilia y las propiedades antibacterianas ante *streptococcus mutans* y *straphylococcus aureus*. Los resultados, representados en la Figura 27, indican un aumento de la rugosidad y la hidrofobia y un efecto antibiótico que aumenta con el espesor de la capa. Resultados similares a los de la Figura 27 se obtienen para el *straphilococcus aureus*, comprobándose que la liberación de iones de Ag, inhibe la adhesión y la actividad bacteriana, lo que puede reducir el riesgo de inflamación alrededor del implante.

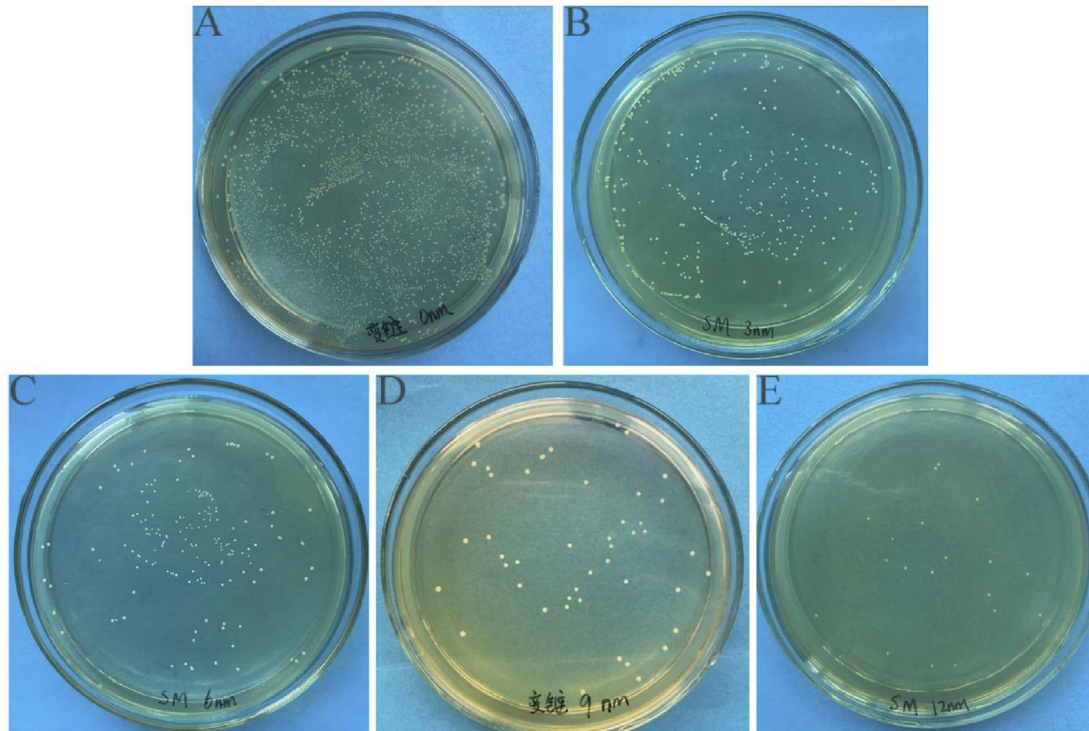


Figura 27: Resultados de la adherencia de *streptococcus mutans* en las superficies (A) PEEK, (B) PEEK-Ag-3nm, (C) PEEK-Ag-6nm, (D) PEEK-Ag-9nm y (E) PEEK-Ag-12nm tras 7 días. [166]

Otro estudio de N. Tran *et al.* (2015) [167] utiliza un recubrimiento híbrido de PDMS (polidimetilsiloxano) y TiO<sub>2</sub> dopado con iones de plata en diferentes proporciones sobre discos PEEK para comprobar sus propiedades antibacterianas contra *staphylococcus epidermis* y *staphylococcus aureus*, ambas bacterias que pueden aparecer alrededor de los implantes tras su inserción [167]. La capa final, de 103 nm, reúne las propiedades del polímero (PDMS), el TiO<sub>2</sub> (Bioactividad y biocompatibilidad) y la plata (actividad antibacteriana). Los resultados son 2 muestras para cada proporción de Ti:PDMS (50:50, 75:25 y 95:5)), cada una de ellas dopada con 38,4 y 384 µL de plata, respectivamente. Como es de esperar, en las muestras con mayor concentración de plata se inhibió completamente la adhesión de bacteria, mientras que en las de menor concentración y la muestra de control, se formaron pequeñas y grandes colonias, respectivamente. En este estudio también se investiga sobre el ritmo de liberación de iones de plata del recubrimiento híbrido, Concluyendo que mayor ratio TiO<sub>2</sub>:Ag permite una liberación de iones más



prolongada en el tiempo, lo cual es de utilidad para ajustar el ritmo de liberación al tratamiento deseado, evitando así efectos tóxicos y eliminando eficientemente la actividad bacteriana

Por último, en los estudios de Y. Deng *et al.* (2017 y 2020) [168, 169] se diseñan recubrimientos inteligentes que se activan cuando el PH baja, lo cual es un signo de actividad bacteriana. Las muestras se recubren mediante inmersión y consisten en: (i) PEEK 3D (3P), (ii) PEEK 3D con un recubrimiento de plata (3P-Ag), (iii) PEEK 3D sumergido en SBF, al que se le forma una capa de HA (3P-AP) y (iv) PEEK 3D con una capa de nanopartículas de plata entre dos capas de polidopamina y posteriormente inmerso en SBF (3P-Ag-AP) y (v) PEEK 3D con una capa de HA entre dos capas de polidopamina y posteriormente recubierto de nanopartículas de plata (3P-AP-Ag). El proceso completo se esquematiza en la Figura 28.

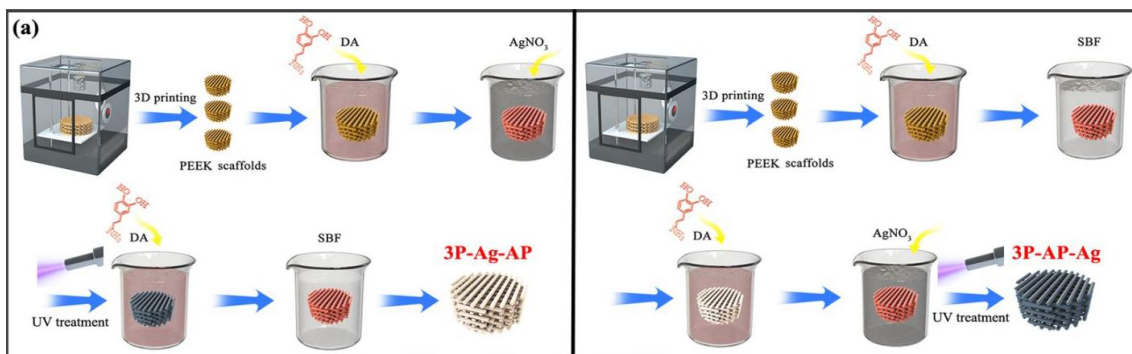


Figura 28: Síntesis de 3P-Ag-AP y 3P-AP-Ag [169]

La porosidad del implante de PEEK es de alrededor del 69% con un tamaño de poros de  $973 \mu\text{m} \pm 126 \mu\text{m}$  (es recomendable un tamaño de poros de entre  $800 \mu\text{m}$  y  $1800 \mu\text{m}$  para fomentar la actividad celular [104]). La resistencia a la tracción del sustrato recubierto es de  $38.1 \pm 4.2 \text{ MPa}$  y su módulo elástico de  $0.50 \pm 0.27 \text{ GPa}$ . Posteriormente, sintetizado en la Figura 29, se evalúa la capacidad antibacteriana in vitro y la capacidad osteogénica y antibacteriana in vivo con *Staphylococcus aureus* y *Escherichia coli*, observándose que en aquellas muestras con iones de plata casi todas las bacterias morían a las 4 horas con una eficacia mayor al 99%.

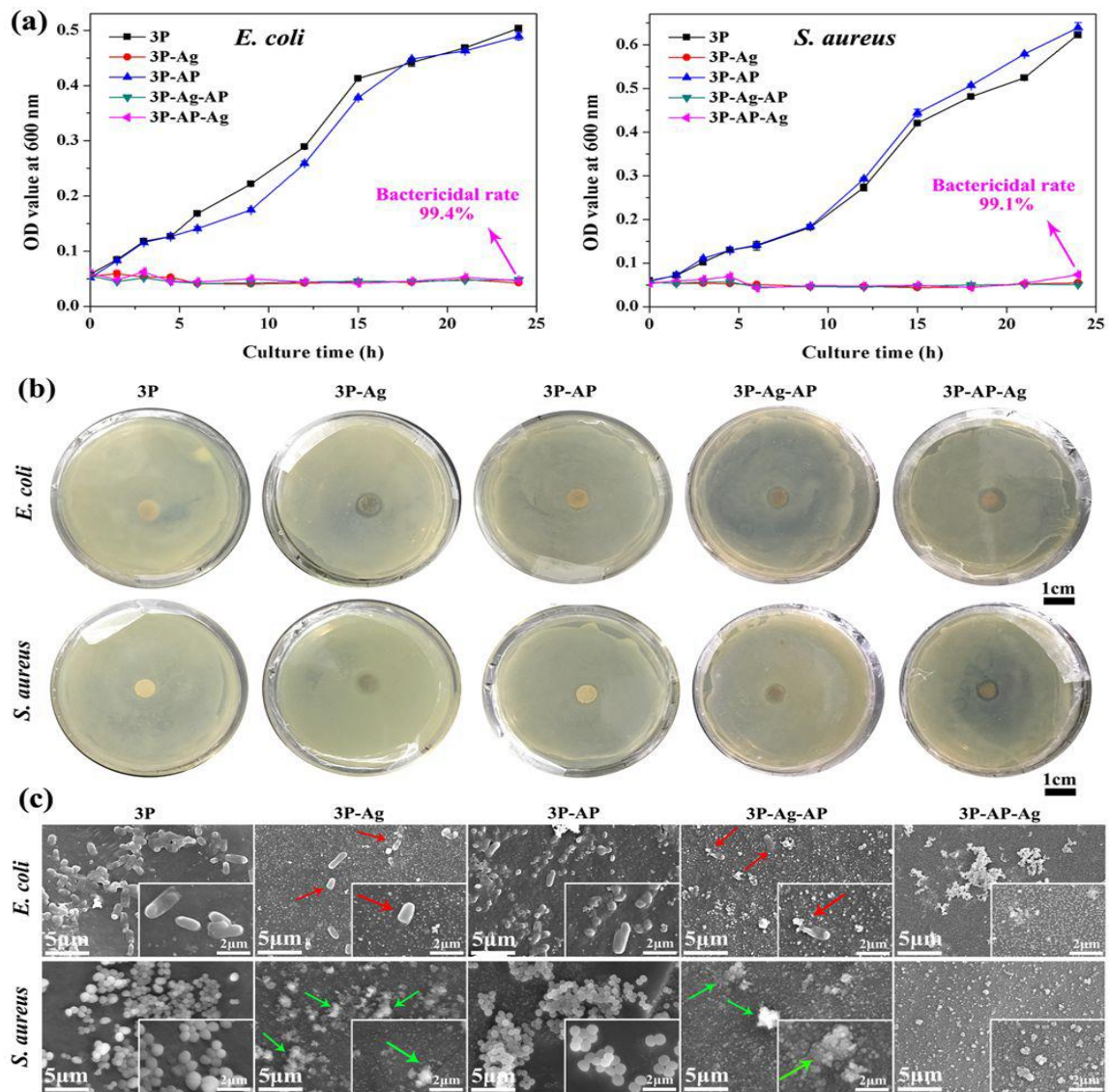


Figura 29: Actividad antibacteriana en los recubrimientos. (a) Curvas de actividad bactericida. (b) Muestras dentro del cultivo, zonas de inhibición. (c) Detección mediante SEM de la integridad de *E. coli* y *S. aureus* de cada tipo de muestra. Las flechas rojas indican *E. coli* distorsionado y las verdes *S. aureus* desintegrado. [169]

Con respecto a la osteointegración de las muestras, se evalúan con osteoblastos MC3T3-E1 y, como es de esperar, se obtiene mayor viabilidad celular en las muestras 3-AP y 3P-Ag-AP (debido a la existencia de la apatita) y un reducción de la misma en las muestras con iones de plata en la última capa, debido a la toxicidad de la plata cuando se encuentra en grandes concentraciones. No obstante, la capa de Ag entre dos capas de polidopamina

de la muestra 3P-Ag-AP libera iones de Ag en menor cantidad y solamente amplía su flujo de liberación en ambientes de PH bajo, lo que permite una tasa de adhesión celular similar a la del PEEK 3D, pero con mayor actividad ALP y mayor presencia de ADN (más del doble). Finalmente, se implantan las muestras en ratas y se evalúan histológicamente tras 5 semanas mediante distintos tipos de tinción. Los resultados indican mayor formación de hueso en los implantes con apatita y presencia de fibrosis en el resto de implantes. En la muestra de 3P-Ag-Ap, sí se unen estas cualidades osteointegradoras a las propiedades bactericidas demostradas en los estudios in vitro dando lugar a un recubrimiento sobre PEEK impreso en 3D, osteointegrador y con actividad antibacteriana inteligente, de gran utilidad en el diseño de implantes óseos para zonas infectivas.

### **6.5 Otros biomateriales imprimibles en 3D.**

Por último, no hay que olvidar que el PEEK no es el único biomaterial imprimible con posibles aplicaciones en biomedicina. Un estudio reciente de B.C. Cheng *et al.* (2020) [32] en modelos ovinos compara las características osteointegradoras de un implante de PEEK obtenido por métodos tradicionales, un implante de PEEK con un recubrimiento de Ti obtenido mediante spray de plasma y un implante de PEKK (polietercetona) obtenido mediante impresión 3D. La elección del PEKK como alternativa al PEEK viene de la mano de sus propiedades mecánicas similares y su menor cristalinidad, lo que evita la necesidad de un postprocesado tras su impresión. A las 8 y a las 16 semanas se evalúa el porcentaje de hueso formado alrededor de cada tipo de implante, siendo a las 8 semanas mayor el de la muestra recubierta con respecto a las otras dos (20,5%Ti-PEEK 13,4%PEKK 7,5%PEEK), mientras que a las 16 semanas la muestra de PEKK y la de PEEK recubierto con Ti exhibían un porcentaje similar (alrededor del 52%). En la Figura 30 se muestran las muestras antes y después de los ensayos de push-out, observándose mayor cantidad de hueso en el implante de PEKK, algo de hueso y presencia de delaminación en el implante de PEEK-Ti y ausencia de hueso en el implante de PEEK.

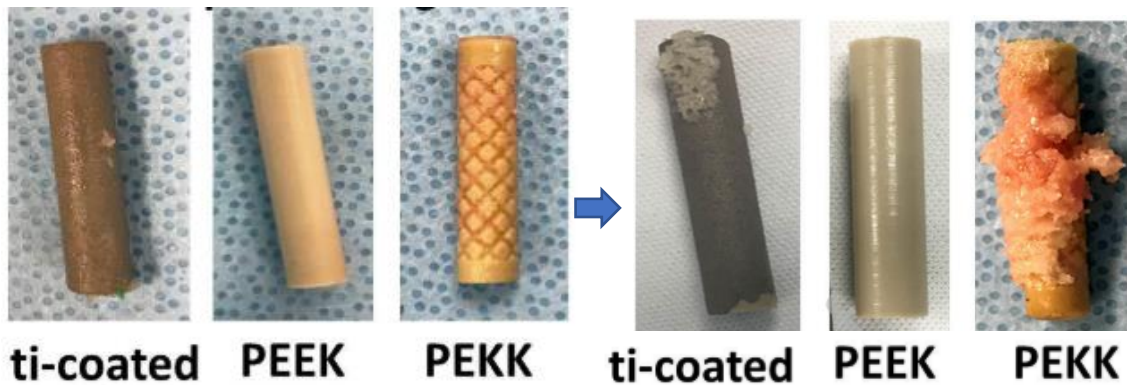


Figura 30: Muestras antes y después de los ensayos push-out [32]

En el ensayo de *push-out* la muestra con Ti fue la que registró un mayor pico de fuerza de 4682 N frente a de 2819 N de la muestra de PEKK y 231 N de la muestra de PEEK. Este estudio concluye que el PEKK poroso obtenido mediante técnicas de fabricación aditiva es un buen candidato a biomaterial en regeneración celular. No obstante, se compara una muestra de PEKK impreso en 3D con una muestra de PEEK plano, lo cual no indica que la capacidad osteoconductora del PEKK sea necesariamente superior a la del PEEK 3D, como parece indicar el siguiente estudio de F.B Torstrick *et al.* (2018) [19].

En dicho estudio, se compara *in vivo* e *in vitro* las características osteointegradoras de una muestra de PEEK poroso obtenida mediante impresión 3D, una muestra de PEEK plano y una muestra de PEEK recubierta con Ti mediante spray de plasma. No relaciona el PEEK con el PEKK, pero lo compara con una muestra similar de PEEK recubierta de Ti mediante los mismos métodos. Los resultados indican un crecimiento de hueso alrededor del implante de PEEK-3D superior al de PEEK y al de PEEK recubierto con Ti. El autor relaciona la superioridad osteointegradora del PEEK 3D frente a la superficie de Ti con el proceso de deposición. Existen estudios que indican que las superficies de Ti obtenidas por spray de plasma ven su capacidad osteogénica, su actividad ALP y su síntesis de ADN reducida [170, 171]

Por otro lado, se han encontrado estudios sobre tratamientos superficiales en sustratos de Ti poroso y aleaciones obtenidos mediante fabricación aditiva. Un ejemplo es el de S. Bose *et al.* (2018) [172], en el que sobre una implante de

Ti obtenido mediante impresión 3D con una porosidad de un 25%, módulo de Young similar al del hueso cortical y nanotubos de TiN en la superficie, se aplica, mediante recubrimiento biomimético, una capa de HA que posteriormente es dopada con iones  $\text{Sr}^{2+}$  y  $\text{Si}^{4+}$ . Estos implantes son implementados en ratas de laboratorio y tras su extracción son sometidos a ensayos mecánicos y se analizan mediante SEM. El resultado es la mejora de la resistencia al corte, y la capacidad osteointegradora del implante con respecto a la muestra sin recubrir.

En otro estudio de P. Xiu *et al.* (2016) [29] en conejos, se utilizan andamios óseos de  $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$  poroso obtenidos mediante impresión 3D y tratados con MAO (*micro-arc oxidation*) para formar una capa superficial de  $\text{TiO}_2$ , y se comparan con andamios de  $\text{Ti}_6\text{Al}_4\text{V}$  sin tratar, resultando en una considerable mejora del crecimiento y la regeneración ósea en toda la superficie de la muestra con recubrimiento respecto a la muestra de control. Ambos estudios apuntan a que un control de la porosidad, aplicado a escala macroscópica, puede disminuir el módulo elástico de ciertos materiales de gran resistencia, como señalan los estudios de Y. Torres *et al.* (2016) [173]. Por otro lado, ese control de la porosidad favorece la adhesión y proliferación celular, que, al aplicarse sobre materiales como el Ti, podría disminuir el conocido *stress shielding* y mejorar la osteointegración.

## 7. Discusión

Una vez expuestos los estudios encontrados, el dilema se encuentra en cuál de estas técnicas y materiales es más adecuada para cada aplicación sobre implantes imprimibles en 3D, como el PEEK, el PEKK y el Ti. Las características de la superficie del PEEK obtenido mediante impresión 3D son similares a las del PEEK convencional en cuanto a hidrofilia, capacidad de adhesión y proliferación celular [134], aunque esta última característica mejora ligeramente en la impresión 3D por el aumento de la porosidad durante el proceso de impresión. Es por ello que todos los tratamientos superficiales observados para PEEK fabricado por termoconformado o mediante CNCs merecen ser considerados para PEEK obtenido por impresión 3D.

## **Osteointegración.**

Si se habla de recubrimientos osteointegradores, es fundamental tener en cuenta el efecto de la porosidad, la energía superficial y la rugosidad superficial [169]. Por ello, para sustratos hidrofóbicos como el PEEK o el PEKK y a pesar de que no se tiene constancia de estudios sobre activación superficial en implantes obtenidos mediante impresión 3D, no parece ser perjudicial la activación de la superficie mediante plasma o tratamiento químico. Estos tratamientos, a pesar de ser técnicas que modifican la topografía superficial, también pueden formar grupos hidrofílicos que favorezcan la adhesión de proteínas [144]. También es necesario tener en cuenta que la capa depositada puede cambiar la topografía superficial dependiendo de las técnicas a elegir, como es el caso de las técnicas PVD en general y la técnica ALD se estudia en la tesis de A. Jhonson *et al.* (2017) [154].

Para elegir la técnica y material adecuados, sería conveniente analizar los esfuerzos a los que va a estar sometido cada implante para elegir el mejor método en función de los costes, el tiempo, la adherencia necesaria, espesor y homogeneidad de la capa. Para ello se han extraído ciertas premisas (algunas de ellas ya expuestas en el apartado 6), a tener en cuenta para la elección eficiente del proceso:

- La capacidad de adhesión, proliferación y viabilidad celular, y por ello, la osteointegración, depende en gran medida de la rugosidad superficial y la hidrofilia de las superficies. Por lo que la activación de las superficies con plasmas o químicos mejora la adhesión e hidrofilia de las capas subsiguientes y la adhesión de células por medio de la topografía superficial. En conclusión, siempre que sea posible e independientemente de la aplicación del implante, un tratamiento superficial es eficaz para mejorar la fuerza de adhesión de la capa y la actividad celular.
- Al utilizar técnicas de deposición sobre sustratos de polímeros termoplásticos como el PEEK, es necesario controlar la temperatura del sustrato, ya sea mediante una intercapa protectora (YSZ), el ajuste de las distancias entre la fuente de calor y el sustrato, la ralentización del

proceso o la mejora de la refrigeración. Con esto, quedan descartados aquellos métodos de deposición que elevan la temperatura del sustrato cerca de la temperatura de fusión del PEEK, como es el caso de la mayoría de técnicas CVD, quedando así técnicas PVD como HiPIMS o *sputtering* por magnetrón, además de otras técnicas como el coldspray, las distintas variantes del plasma spray (VPS, CAPS, APS...), ALD (cuando sea posible encontrar precursores) y las variantes del *dip coating*.

- Según la FDA, la fuerza mínima de adhesión de la capa en materia de implantes para recubrimientos de *plasma spray* con HA y Ti es de 15 y 22 MPa, respectivamente. Esta medida puede servir de base, en ausencia de otras regulaciones, para establecer unas fuerzas de adhesión mínimas válidas para otras técnicas de deposición. Según esta premisa serían menos deseables las variantes de las técnicas de deposición por inmersión (*Dip coating, spin coating, aerosol coating*) debido a su menor fuerza de adhesión. Quedando así las técnicas PVD, ALD y las variantes del spray de plasma.
- Además de la HA, el Ti y el TiO<sub>2</sub>; los recubrimientos de carbono, fosfato de magnesio, oro y nitruro de silicio mejoran notablemente la osteointegración. La elección del material condiciona también las características del resultado y la técnica a elegir. Para osteointegración, debido a su presencia natural en el cuerpo humano, los recubrimientos de HA parecen dar los mejores resultados, seguidos del Ti y sus aleaciones. El nitruro de silicio y los recubrimientos de carbono presentan buenas cualidades osteointegradoras, pero van más enfocados al rendimiento tribológico de los materiales, lo cual los hace ideales como contracuerpos en prótesis articulares. El fosfato de magnesio, al igual que el oro, arroja buenos resultados, pero su rendimiento sigue siendo inferior al de la HA y el Ti. Además, recubrir materiales de oro supondría un coste elevado teniendo al alcance materiales con características similares o mejores. Estas afirmaciones ponen en el punto de mira a los recubrimientos de HA, Ti y sus aleaciones.

Con respecto al Ti, al aplicar capas de Ti o TiO<sub>2</sub>, es una buena práctica controlar la proporción de fases anatasa y rutilo, ya que esta última favorece en mayor medida la osteoconductividad de la superficie [74]. Además, para este tipo de recubrimientos, existen estudios que indican que las superficies de Ti obtenidas por spray de plasma ven su capacidad osteogénica, su actividad ALP y su síntesis de ADN reducida [173, 174], además de su resistencia a la fatiga [75]. Partiendo de estas afirmaciones, para aplicar recubrimientos de Ti y aleaciones, lo ideal sería la utilización de técnicas PVD como el *sputtering* por magnetrón.

En cuanto a los recubrimientos de HA, es necesario tener en cuenta que es un material rígido que puede deteriorarse en aplicaciones que impliquen esfuerzo por fatiga, como es el caso de las prótesis articulares o espaciadores discales. Por otro lado, presenta la mejor afinidad con el tejido óseo, lo cual lo hace ideal para piezas de fijación como tornillos y placas o andamiajes óseos.

Una última consideración a tener en cuenta con respecto a osteointegración de implantes y la determinación de la técnica correcta para depositar cada material es el caso concreto al que se aplica. Es decir, si se trata de la reparación de fracturas mediante andamios óseos o mediante placas o tornillos, una adherencia de la capa del implante superior a los 15 MPa quizás no sea necesaria, ya que las partes no van a estar sometidas a grandes esfuerzos y el riesgo de delaminación es mínimo. Para este tipo de aplicaciones, se proponen, en base a la buena rugosidad y fuerza de adhesión de las capas obtenidas, deposición mediante técnicas PVD, e incluso deposición por aerosol (con una fuerza de adhesión de 14.3 MPa) [174]. Por otro lado, para prótesis articulares, especialmente para el miembro inferior (rodilla, tobillo, cadera, etc.), el método de deposición puede influir en el tiempo de vida de la prótesis. Para este tipo de implantes de altas prestaciones, se ha observado alta adherencia y mejora de las propiedades mecánicas en los estudios sobre deposición de HA por plasma spray (entre 20 y 45 MPa) [75] y las técnicas PVD, para las cuales no se especifica la fuerza de adhesión en los estudios consultados, pero es una característica intrínseca de las mismas [134, 149].



## **Tribología.**

Con respecto a la tribología, los recubrimientos de GLC o DLC aportan buen rendimiento tribológico al ser depositados sobre PEEK, no obstante, los de DLC pueden presentar delaminación bajo carga [41], por lo que el GLC [159] o los nanocomposites de UHMWPE [160] también resultan materiales de interés en tribología. Además del material, es necesario tener en cuenta el papel de las texturas en el desempeño tribológico de cada material, ya que diferentes patrones texturales en diferentes materiales pueden mejorar o reducir su resistencia al desgaste y su coeficiente de fricción [31, 159].

A la hora de elegir la técnica, es una buena práctica contemplar la temperatura del sustrato también cuando se trata de recubrimientos tribológicos, ya que con una temperatura de deposición entre la temperatura de transición vítrea y la de fusión es posible mejorar la dureza de los recubrimientos sacrificando parte de su adherencia [164]. Esto es interesante si se puede suplir esa falta adherencia mediante la formación de multicapas o realizando la deposición mediante otro proceso que implique menor temperatura, pero calentando el sustrato.

Por último, con respecto a la tribología de los materiales, es interesante el estudio de las distintas combinaciones de materiales (cerámica-cerámica, cerámica-polímero, meta-metal, etc.) para su aplicación en implantes articulares. Una combinación muy común es UHMWPE y Co-Cr, por lo que recubrir el PEEK de UHMWPE con nanotubos de carbono, puede dar buenos resultados en contracuerpos de Co-Cr [160]. A pesar de los estudios consultados, no hay constancia de estudios sobre nitruros, carburos o aleaciones Cr-Co depositados sobre PEEK, los cuales son de uso común en superficies de contacto de prótesis articulares de sustitución [175].

## **Propiedades antibacterianas.**

Para las propiedades antibacterianas de los recubrimientos, se ha observado que la presencia de iones de plata en los recubrimientos, que se puede obtener mediante implantación de iones, es eficaz en inhibir la actividad

bacteriana, pero también puede afectar al funcionamiento de células no dañinas fundamentales para la formación de tejido [176]. En el estudio de Y. Deng *et al.* (2020) [169] se propone como alternativa un recubrimiento inteligente que permite la liberación de los iones de Ag únicamente cuando el PH cambia, lo que indica presencia bacteriana, consiguiendo así un implante resistente a las infecciones y con buena osteointegración. Las dos alternativas en este tipo de recubrimientos son establecer un ritmo de liberación de iones Ag que inhiba la actividad antibacteriana sin causar excesiva toxicidad en el medio u optar por recubrimientos inteligentes, que permitan la liberación de estos iones únicamente en presencia de bacterias.

## **8. Conclusión**

La llegada de la impresión 3D y con ello la personalización de los implantes, se ha dado paso a un control más preciso sobre la forma y el tamaño de los poros, lo que tiene un efecto importante en la osteointegración de los implantes. Esto queda manifestado en el estudio de K. Elhattab *et al.* (2020) [169] para evaluar el tamaño de poros óptimo para la adhesión celular en implantes de PEEK obtenido mediante impresión 3D. Con el avance de las técnicas de fabricación 3D, las distintas configuraciones acabarían siendo de gran utilidad en materia de regeneración ósea, llegando quizás a simular la jerarquía de poros interna de característica de los huesos humanos, para una mayor biomimesis de las prótesis.

Puesto que el objetivo de este trabajo es teorizar sobre qué técnicas o materiales son más eficaces para cada tipo de aplicación, a continuación, se proponen, en base a los estudios analizados, las técnicas de mayor idoneidad para los principales materiales utilizados en cada enfoque: Osteointegración (HA, Ti y TiO<sub>2</sub>), tribología (UHMWPE) y mejora de las propiedades antibacterianas (Ag).

En términos de osteointegración, y con el objetivo de conseguir las mejores características en materia de fuerza de adhesión, topografía y osteoconducción se proponen las técnicas de spray de plasma para recubrimientos de HA, debido a la buena adherencia de la capa y rapidez de la

técnica con respecto a otras técnicas comunes para el mismo material, como el recubrimiento biomimético, donde es necesario sumergir el implante en SBF y esperar largos periodos de tiempo a que la formación de apatita ocurra.

Por otro lado, para aplicar recubrimientos de Ti, se proponen técnicas PVD como el sputtering por magnetrón o las técnicas IBAD, debido al aumento de rugosidad que estas producen y la excelente fuerza de adhesión intrínseca de estos métodos de deposición. Además, las técnicas con spray de plasma parecen generar efectos adversos en las características mecánicas de la capa [155] y la técnica ALD presenta dificultad a la hora de encontrar gases precursores para elementos metálicos.

A la hora de aplicar recubrimientos de  $\text{TiO}_2$ , se propone la técnica HiPIMS frente a la técnica ALD como método de deposición, puesto que, según los estudios consultados, parece arrojar buenos resultados para este material y no se dispone de información más allá de un aumento de la rugosidad superficial en la deposición mediante ALD sobre sustratos de PEEK.

Para la aplicación de recubrimientos tribológicos sobre PEEK es interesante el uso de nanocomposites de UHMWPE reforzados, puesto que este material ya es de uso común en prótesis articulares. Además, se proponen patrones texturales con una densidad del entre un 10% y un 15% y una profundidad de grano de  $2\ \mu\text{m}$  para aumentar el régimen de lubricación y atrapar las partículas ocasionadas por el desgaste de la superficie. Puesto que no se tiene constancia de estudios sobre la deposición de nitruros y carburos sobre PEEK-3D con fines biotribológicos, se proponen futuros estudios al respecto para establecer que técnicas de deposición permiten la formación de capas de este tipo en sustratos de PEEK. Se proponen, en base a las premisas mencionadas sobre temperatura del sustrato, técnicas físicas como HiPIMS o *cold spray*.

Por último, con respecto a las propiedades antibacterianas, es posible la adición de esta propiedad al resto de recubrimientos mediante implantación de iones, aunque como se ha mencionado anteriormente, podría interferir en la capacidad osteogénica del mismo, por lo que se propone para casos de infección

recurrente o pacientes inmunodeprimidos. En este ámbito se propone investigación sobre la combinación de los recubrimientos inteligentes mostrados en los estudios de Y. Deng et al. (2020) [171] y otras técnicas y materiales de deposición.

Una vez expuestos los razonamientos en base a las propiedades osteointegradoras, antibacterianas y tribológicas y realizadas las propuestas; se puede afirmar que es posible aplicar recubrimientos bioactivos sobre PEEK y otros materiales obtenidos mediante impresión 3D por medio de distintas técnicas y con distintos materiales, las cuales han de ser determinadas según la naturaleza y utilización del implante. Sería ideal realizar futuros estudios comparativos que evalúen la adherencia, la resistencia mecánica, las propiedades tribológicas y la capacidad de adhesión y proliferación celular de cada material por distintas técnicas. Un ejemplo sería la comparación de las propiedades mencionadas en recubrimientos de Ti o HA aplicados mediante técnicas IBAD, Plasma Spray, PECVD, Sputtering y Dip Coating, lo cual proporcionaría una visión más clara de que material y técnica presenta mejores características al ser aplicado sobre materiales como el PEEK-3D y cual es válido para cada aplicación en el campo de la medicina.

## 9. Bibliografía

- [1] Buj-Corral, I, A Tejo-Otero a F Fenollosa-Artés. Development of am technologies for metals in the sector of medical implants. *Metals* . 2020, **10**(5), 1–30.
- [2] Weems, AC, MM Pérez-Madrigal, MC Arno a AP Dove. 3D Printing for the Clinic: Examining Contemporary Polymeric Biomaterials and Their Clinical Utility. *Biomacromolecules* . 2020, **21**(3), 1037–1059.
- [3] Denault, J a M Dumouchel. Consolidation process of PEEK/carbon composite for aerospace applications. *Advanced Performance Materials* . 1998, **5**(1–2), 83–96.
- [4] Friedrich, K a AA Almajid. Manufacturing aspects of advanced polymer composites for automotive applications. *Applied Composite Materials* . 2013, **20**(2), 107–128.
- [5] Goyal, RK, AN Tiwari, UP Mulik a YS Negi. Novel high performance Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>/poly(ether ether ketone) nanocomposites for electronics applications. *Composites Science and Technology* . 2007, **67**(9), 1802–1812.
- [6] Wang, J. Polyether Ether Ketone. *Handbook of Engineering and Speciality Thermoplastics: Polyethers and Polyesters* . 2011, **3**, 55–95.
- [7] Green, S a J Schlegel. A polyaryletherketone biomaterial for use in medical implant applications. *Polymers for the Medical Industry, Proceedings of a Conference held in Brussels*. 2001, 1–7.
- [8] Clavería García, J. PEEK Implantes Biomédicos. 2011, 1–72.
- [9] Panayotov, IV, V Orti, F Cuisinier a J Yachouh. Polyetheretherketone (PEEK) for medical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 2016, **27**(7).

- [10] Honigmann, P, N Sharma, B Okolo, U Popp, B Msallem a FM Thieringer. Patient-specific surgical implants made of 3D printed PEEK: Material, technology, and scope of surgical application. *BioMed Research International* . 2018, **2018**.
- [11] Haleem, A a M Javaid. Polyether ether ketone (PEEK) and its 3D printed implants applications in medical field: An overview. *Clinical Epidemiology and Global Health* . 2019, **7(4)**, 571–577.
- [12] Bobenrieth, AMA. *Cómo investigar con éxito en ciencias de la salud* . 2012.
- [13] Cabezas-Clavijo, A a E Delgado-López-Cózar. Google Scholar e índice h en biomedicina: La popularización de la evaluación bibliométrica. *Medicina Intensiva* . 2013, **37(5)**, 343–354.
- [14] Delgado, E a RR Caballero. El impacto de las revistas de comunicación: comparando Google Scholar Metrics, Web of Science y Scopus. *Comunicar*. 2013, **21(41)**, 45–52.
- [15] Lee, K, YH Jeong, YM Ko, HC Choe a WA Brantley. Hydroxyapatite coating on micropore-formed titanium alloy utilizing electrochemical deposition. *Thin Solid Films* . 2013, **549(3)**, 154–158.
- [16] Bayram, C, M Demirbilek, E Yalçın, M Bozkurt, M Doğan a EB Denkbaş. Osteoblast response on co-modified titanium surfaces via anodization and electrospinning. *Applied Surface Science* . 2014, **288**, 143–148.
- [17] Brammer, KS, S Oh, CJ Cobb, LM Bjursten, H Van der Heyde a S Jin. Improved bone-forming functionality on diameter-controlled TiO<sub>2</sub> nanotube surface. *Acta Biomaterialia* . 2009, **5(8)**, 3215–3223.
- [18] Priyadarshini, B, M Rama, Chetan a U Vijayalakshmi. Bioactive coating as a surface modification technique for biocompatible metallic implants: a review. *Journal of Asian Ceramic Societies* . 2019, **7(4)**, 397–406.

- [19] Torstrick, FB, ASP Lin, D Potter, DL Safranski, TA Sulchek, K Gall a RE Guldberg. Porous PEEK improves the bone-implant interface compared to plasma-sprayed titanium coating on PEEK. *Biomaterials* . 2018, **185**, 106–116.
- [20] Ha, SW, M Kirch, F Birchler, KL Eckert, J Mayer, E Wintermantel, C Sittig, I Pfund-Klingenfuss, M Textor, ND Spencer, M Guecheva a H Vonmont. Surface activation of polyetheretherketone (PEEK) and formation of calcium phosphate coatings by precipitation. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 1997, **8**(11), 683–690.
- [21] Ralls, A, P Kumar, M Misra a PL Menezes. Material Design and Surface Engineering for Bio-implants. *Jom*. 2020, **72**(2), 684–696.
- [22] ALBELLA, JM. *Capas delgadas y modificación superficial de materiales*. 2018.
- [23] Ozaydin-Ince, G, AM Coclite a KK Gleason. CVD of polymeric thin films: Applications in sensors, biotechnology, microelectronics/organic electronics, microfluidics, MEMS, composites and membranes. *Reports on Progress in Physics* . 2012, **75**(1).
- [24] Xia, LQ a M Chang. Chemical vapor deposition. *Handbook of Semiconductor Manufacturing Technology, Second Edition* . 2007, (Cvd), 13-1-13–87.
- [25] Glocker, DA. Sputter Deposition and Sputtered Coatings for Biomedical Applications. *Medical Coatings and Deposition Technologies* . 2016, 531–552.
- [26] Koju, N, P Sikder, Y Ren, H Zhou a SB Bhaduri. Biomimetic coating technology for orthopedic implants. *Current Opinion in Chemical Engineering* . 2017, **15**, 49–55.
- [27] Dave, BC. Sol-Gel Coating Methods in Biomedical Systems. *Medical Coatings and Deposition Technologies* . 2016, 373–402.

- [28] Luo, H, G Xiong, K Ren, SR Raman, Z Liu, Q Li, C Ma, D Li a Y Wan. Air DBD plasma treatment on three-dimensional braided carbon fiber-reinforced PEEK composites for enhancement of in vitro bioactivity. *Surface and Coatings Technology* . 2014, **242**, 1–7.
- [29] Xiu, P, Z Jia, J Lv, C Yin, Y Cheng, K Zhang, C Song, H Leng, Y Zheng, H Cai a Z Liu. Tailored Surface Treatment of 3D Printed Porous Ti6Al4V by Microarc Oxidation for Enhanced Osseointegration via Optimized Bone In-Growth Patterns and Interlocked Bone/Implant Interface. *ACS Applied Materials and Interfaces* . 2016, **8**(28), 17964–17975.
- [30] Kankilic, Berna; Ciftci Dede, Eda; Korkusuz, Petek; Timucin, Muharrem; Korkusuz, F. Apatites for Orthopedic Applications. *Clinical Applications of Biomaterials: State-of-the-Art Progress, Trends, and Novel Approaches* . 2017.
- [31] Dufils, J, F Faverjon, C Héau, C Donnet, S Benayoun a S Valette. Combination of laser surface texturing and DLC coating on PEEK for enhanced tribological properties. *Surface and Coatings Technology* . 2017, **329**(August), 29–41.
- [32] Cheng, BC, S Jaffee, S Averick, I Swink, S Horvath a R Zhukauskas. A comparative study of three biomaterials in an ovine bone defect model. *Spine Journal* . 2020, **20**(3), 457–464.
- [33] Lau, NC, MH Tsai, DW Chen, CH Chen a KW Cheng. Preparation and characterization for antibacterial activities of 3D printing polyetheretherketone disks coated with various ratios of ampicillin and vancomycin salts. *Applied Sciences (Switzerland)* . 2020, **10**(1), 1–14.
- [34] Du, YW, LN Zhang, X Ye, HM Nie, ZT Hou, TH Zeng, GP Yan a P Shang. In vitro and in vivo evaluation of bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) immobilized collagen-coated polyetheretherketone (PEEK). *Frontiers of Materials Science* . 2015, **9**(1), 38–50.



- [35] Bosco, R, J V. Van Den Beucken, S Leeuwenburgh a J Jansen. Surface engineering for bone implants: A trend from passive to active surfaces. *Coatings* . 2012, **2**(3), 95–119.
- [36] McEntire, BJ, BS Bal, MN Rahaman, J Chevalier a G Pezzotti. Ceramics and ceramic coatings in orthopaedics. *Journal of the European Ceramic Society* . 2015, **35**(16), 4327–4369.
- [37] Gul, H, M Khan a AS Khan. *3 - Bioceramics: types and clinical applications* . B.m.: Elsevier Ltd, 2020.
- [38] Khanna, R, T Kokubo, T Matsushita a H Takadama. Fabrication of dense  $\alpha$ -alumina layer on Ti-6Al-4V alloy hybrid for bearing surfaces of artificial hip joint. *Materials Science and Engineering C* . 2016, **69**, 1229–1239.
- [39] Berni, M, N Lopomo, G Marchiori, A Gambardella, M Boi, M Bianchi, A Visani, P Pavan, A Russo a M Marcacci. Tribological characterization of zirconia coatings deposited on Ti6Al4V components for orthopedic applications. *Materials Science and Engineering C* . 2016, **62**, 643–655.
- [40] Huang, J, S Wan, B Liu a Q Xue. Improved adaptability of PEEK by Nb doped graphite-like carbon composite coatings for bio-tribological applications. *Surface and Coatings Technology*. 2014, **247**, 20–29.
- [41] Love, CA, RB Cook, TJ Harvey, PA Dearnley a RJK Wood. Diamond like carbon coatings for potential application in biological implants - A review. *Tribology International* . 2013, **63**, 141–150.
- [42] Ouyang, L, Y Deng, L Yang, X Shi, T Dong, Y Tai, W Yang a ZG Chen. Graphene-Oxide-Decorated Microporous Polyetheretherketone with Superior Antibacterial Capability and In Vitro Osteogenesis for Orthopedic Implant. *Macromolecular Bioscience* . 2018, **18**(6), 1–13.
- [43] Almasi, D, S Izman, M Assadian, M Ghanbari a MR Abdul Kadir. Crystalline ha coating on peek via chemical deposition. *Applied Surface Science* . 2014, **314**, 1034–1040.

- [44] Bonfante, EA, L Witek, N Tovar, M Suzuki, C Marin, R Granato a PG Coelho. Physicochemical characterization and in vivo evaluation of amorphous and partially crystalline calcium phosphate coatings fabricated on Ti-6Al-4V implants by the plasma spray method. *International Journal of Biomaterials* . 2012, **2012**.
- [45] Zheng, Y, C Xiong, S Zhang, X Li a L Zhang. Bone-like apatite coating on functionalized poly(etheretherketone) surface via tailored silanization layers technique. *Materials Science and Engineering C* . 2015, **55**, 512–523.
- [46] Lee, JH, HL Jang, KM Lee, HR Baek, K Jin a JH Noh. Cold-spray coating of hydroxyapatite on a three-dimensional polyetheretherketone implant and its biocompatibility evaluated by in vitro and in vivo minipig model. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* . 2017, **105**(3), 647–657.
- [47] Bruyas, A, F Lou, AM Stahl, M Gardner, W Maloney, S Goodman a YP Yang. Systematic characterization of 3D-printed PCL/ $\beta$ -TCP scaffolds for biomedical devices and bone tissue engineering: Influence of composition and porosity. *Journal of Materials Research* . 2018, **33**(14), 1948–1959.
- [48] Von Wilmsky, C, E Vairaktaris, D Pohle, T Rechtenwald, R Lutz, H Münstedt, G Koller, M Schmidt, FW Neukam, KA Schlegel a E Nkenke. Effects of bioactive glass and  $\beta$ -TCP containing three-dimensional laser sintered polyetheretherketone composites on osteoblasts in vitro. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* . 2008, **87**(4), 896–902.
- [49] Mazzocchi, M, D Gardini, PL Traverso, MG Faga a A Bellosi. On the possibility of silicon nitride as a ceramic for structural orthopaedic implants. Part II: Chemical stability and wear resistance in body environment. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 2008, **19**(8), 2889–2901.

- [50] Mazzocchi, M a A Bellosi. On the possibility of silicon nitride as a ceramic for structural orthopaedic implants. Part I: Processing, microstructure, mechanical properties, cytotoxicity. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 2008, **19**(8), 2881–2887.
- [51] Bal, BS a MN Rahaman. Orthopedic applications of silicon nitride ceramics. *Acta Biomaterialia* . 2012, **8**(8), 2889–2898.
- [52] Pezzotti, G, E Marin, T Adachi, F Lerussi, A Rondinella, F Boschetto, W Zhu, T Kitajima, K Inada, BJ McEntire, RM Bock, BS Bal a O Mazda. Incorporating Si<sub>3</sub>N<sub>4</sub> into PEEK to Produce Antibacterial, Osteoconductive, and Radiolucent Spinal Implants. *Macromolecular Bioscience* . 2018, **18**(6), 1–10.
- [53] Shi, Z, Y Wang, C Du, N Huang, L Wang a C Ning. Silicon nitride films for the protective functional coating: Blood compatibility and biomechanical property study. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* . 2012, **16**(1), 9–20.
- [54] Bai, L, C Gong, X Chen, Y Sun, J Zhang, L Cai, S Zhu a SQ Xie. Additive manufacturing of customized metallic orthopedic implants: Materials, structures, and surface modifications. *Metals* . 2019, **9**(9), 1–25.
- [55] Liu, X, PK Chu a C Ding. Surface modification of titanium, titanium alloys, and related materials for biomedical applications. *Materials Science and Engineering R: Reports* . 2004, **47**(3–4), 49–121.
- [56] Subramanian, B, C V. Muraleedharan, R Ananthakumar a M Jayachandran. A comparative study of titanium nitride (TiN), titanium oxy nitride (TiON) and titanium aluminum nitride (TiAlN), as surface coatings for bio implants. *Surface and Coatings Technology* . 2011, **205**(21–22), 5014–5020.

- [57] Wilson, JM, N Jones, L Jin a YC Shin. Laser deposited coatings of Co-Cr-Mo onto Ti-6Al-4V and SS316L substrates for biomedical applications. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* . 2013, **101**(7), 1124–1132.
- [58] DEWIDAR, MM, KA KHALIL a JK LIM. Processing and mechanical properties of porous 316L stainless steel for biomedical applications. *Transactions of Nonferrous Metals Society of China (English Edition)* . 2007, **17**(3), 468–473.
- [59] Dikici, B a M Topuz. Production of Annealed Cold-Sprayed 316L Stainless Steel Coatings for Biomedical Applications and Their in-vitro Corrosion Response. *Protection of Metals and Physical Chemistry of Surfaces* . 2018, **54**(2), 333–339.
- [60] Perry, C. Biomaterials – A Tantalus experience. *Materials Today* . 2011, **14**(5), 230.
- [61] Romach, MM. (12) Patent Application Publication (10) Pub. No.: US 2005/0288773 A1. 2005, **1**(19).
- [62] Baltzer, N a T Copponnex. *Properties and processing of precious metal alloys for biomedical applications* . B.m.: Woodhead Publishing Limited, 2014.
- [63] Montero, JFD, HA Tajiri, GMO Barra, MC Fredel, CAM Benfatti, RS Magini, AL Pimenta a JCM Souza. Biofilm behavior on sulfonated poly(ether-etherketone) (sPEEK). *Materials Science and Engineering C* . 2017, **70**, 456–460.
- [64] Shimizu, T, S Fujibayashi, S Yamaguchi, K Yamamoto, B Otsuki, M Takemoto, M Tsukanaka, T Kizuki, T Matsushita, T Kokubo a S Matsuda. Bioactivity of sol-gel-derived TiO<sub>2</sub> coating on polyetheretherketone: In vitro and in vivo studies. *Acta Biomaterialia* . 2016, **35**, 305–317.

- [65] Barkarmo, S, A Wennerberg, M Hoffman, P Kjellin, K Breiding, P Handa a V Stenport. Nano-hydroxyapatite-coated PEEK implants: A pilot study in rabbit bone. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* . 2013, **101 A(2)**, 465–471.
- [66] Agarwal, S, M Morshed, MN Labour, D Hoey, B Duffy, J Curtin a S Jaiswal. Enhanced corrosion protection and biocompatibility of a PLGA-silane coating on AZ31 Mg alloy for orthopaedic applications. *RSC Advances* . 2016, **6(115)**, 113871–113883.
- [67] Geyao, L, D Yang, C Wanglin a W Chengyong. Development and application of physical vapor deposited coatings for medical devices: A review. *Procedia CIRP* . 2020, **89**, 250–262.
- [68] Feng, H, G Wang, G Wu, W Jin, H Wu a PK Chu. Plasma and ion-beam modification of metallic biomaterials for improved anti-bacterial properties. *Surface and Coatings Technology* . 2016, **306**, 140–146.
- [69] Panda, K, N Kumar, BK Panigrahi, SR Polaki, S Dash, AK Tyagi a IN Lin. Effect of N + ion implantation on micro/nanotribological properties of nanocrystalline diamond films. *Tribology International* . 2013, **57**, 184–194.
- [70] David A. Glocker. *Sputter Deposition and Sputtered Coatings for Biomedical Applications* . 2016.
- [71] Shanaghi, A, S Ghasemi a PK Chu. Improving of tribology properties of TiAl6V4 with nanostructured Ti/TiN-multilayered coating deposited by high-vacuum magnetron sputtering. *Applied Physics A: Materials Science and Processing* . 2018, **124(12)**, 0.
- [72] Kadlec, J, Z Joska a J Kadlec. Study of Biocompatible ZrN and ZrN/DLC Coating Deposited on Medical Tools. *ECS Transactions* . 2014, **48(1)**, 315–318.

- [73] Donkov, N, A Zykova, V Safonovo, S Dudin, S Yakovin, V Kussovski a L Avramov. Effect of copper and silver doping on the antibacterial properties of magnetron-sputtered aluminium oxide coatings. En *Journal of Physics: Conference Series*. IOP Publishing, 2020. p. 012039.
- [74] Yang, YJ, HK Tsou, YH Chen, CJ Chung a JL He. Enhancement of bioactivity on medical polymer surface using high power impulse magnetron sputtered titanium dioxide film. *Materials Science and Engineering C* . 2015, **57**, 58–66.
- [75] Robotti, P a G Zappini. *Thermal Plasma Spray Deposition of Titanium and Hydroxyapatite on PEEK Implants* . 2. vyd. B.m.: Elsevier Inc., 2019.
- [76] Smith, MF. Comparing cold spray with thermal spray coating technologies. *The Cold Spray Materials Deposition Process: Fundamentals and Applications* . 2007, **1911**, 43–61.
- [77] Lee, JH, HL Jang, KM Lee, HR Baek, K Jin a JH Noh. Cold-spray coating of hydroxyapatite on a three-dimensional[1] LEE, Jae Hyup, Hae Lin JANG, Kyung Mee LEE, Hae Ri BAEK, Kyoungsuk JIN a Jun Hong NOH. Cold-spray coating of hydroxyapatite on a three-dimensional polyetheretherketone implant and its biocompa. *Journal of Biomedical Materials Research - Part B Applied Biomaterials* . 2017, **105**(3), 647–657.
- [78] Yao, C, D Storey a TJ Webster. Nanostructured metal coatings on polymers increase osteoblast attachment. *International journal of nanomedicine*. 2007, **2**(3), 487–92.
- [79] Copenhagen, DM. Dip coating. In: *Medical Coatings and Deposition Technologies* . 2016, s. 235–245.
- [80] Kumar, T. Anjan; Brintha Jei, J.;Muthukumar, B. Comparison of osteogenic potential of poly-ether-ether-ketone with titanium-coated poly-ether-ether-ketone: An in vitro study. *The Journal of the Indian Prosthodontic Society* . 2017, **17**(2), 167.

- [81] Han, CM, EJ Lee, HE Kim, YH Koh, KN Kim, Y Ha a SU Kuh. The electron beam deposition of titanium on polyetheretherketone (PEEK) and the resulting enhanced biological properties. *Biomaterials* . 2010, **31**(13), 3465–3470.
- [82] Kemell, M, E Färm, M Ritala a M Leskelä. Surface modification of thermoplastics by atomic layer deposition of Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> and TiO<sub>2</sub> thin films. *European Polymer Journal* . 2008, **44**(11), 3564–3570.
- [83] Leskelä, M a M Ritala. Atomic layer deposition (ALD): From precursors to thin film structures. *Thin Solid Films* . 2002, **409**(1), 138–146.
- [84] Lau, KKS. Plasma-Enhanced Chemical Vapor Deposition. In: *Medical Coatings and Deposition Technologies*. nedatováno.
- [85] Vasudev, MC, KD Anderson, TJ Bunning, V V. Tsukruk a RR Naik. Exploration of plasma-enhanced chemical vapor deposition as a method for thin-film fabrication with biological applications. *ACS Applied Materials and Interfaces* . 2013, **5**(10), 3983–3994.
- [86] Shiraishi, K, H Koseki, T Tsurumoto, K Baba, M Naito, K Nakayama a H Shindo. Antibacterial metal implant with a TiO<sub>2</sub>-conferred photocatalytic bactericidal effect against *Staphylococcus aureus*. *Surface and Interface Analysis* . 2009, **41**(1), 17–22.
- [87] Auciello, O a A V. Sumant. Status review of the science and technology of ultrananocrystalline diamond (UNCD™) films and application to multifunctional devices. *Diamond and Related Materials* . 2010, **19**(7–9), 699–718.
- [88] Jelinek, M, A Voss, T Kocourek, M Mozafari, V Vymětalová, M Zezulová, P Písařík, A Kotzianová, C Popov a J Mikšovský. Comparison of the surface properties of DLC and ultrananocrystalline diamond films with respect to their bio-applications. *Physica Status Solidi (A) Applications and Materials Science*. 2013, **210**(10), 2106–2110.

- [89] Awaja, F, G Speranza, H Kaltenecker, D Coraça-Huber a B Lohberger. Surface modification and characterization of GO/polymer thin coatings as excellent bio-active platforms for tissue regeneration. *Materials Science and Engineering C* . 2018, **84**, 130–139.
- [90] Rawal, BR, A Yadav a V Pare. Life Estimation of Knee Joint Prosthesis by Combined Effect of Fatigue and Wear. *Procedia Technology* . 2016, **23**, 60–67.
- [91] Grupp, TM, S Utschneider, C Schröder, J Schwiesau, B Fritz, A Maas, W Blömer a V Jansson. Biotribology of alternative bearing materials for unicompartmental knee arthroplasty. *Acta Biomaterialia* . 2010, **6**(9), 3601–3610.
- [92] Organización Internacional de Normalización. *Cerámicas técnicas avanzadas. Métodos de ensayo para recubrimientos cerámicos. Parte 13: Determinación de la velocidad de desgaste mediante el método pin-on-disk*. 2010
- [93] AMTI. *AMTI Biomechanics Biotribology Biomedical and Human Performance Related Products | Multi-Axis Force Plates, Force Sensors, Instrumented Equipment, Testing Machines, Human Joint Simulators, Software and Amplifiers*
- [94] Pena-Paras, L, D Maldonado-Cortes, C Martinez, M Arias, A Ontiveros, B Castanos a M Morales-Martinez. Study of the influence of surface roughness parameters on the frictional characteristics of materials. *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering* . 2019, **591**(1).
- [95] Wakuda, M, Y Yamauchi, S Kanzaki a Y Yasuda. Effect of surface texturing on friction reduction between ceramic and steel materials under lubricated sliding contact. *Wear* . 2003, **254**(3–4), 356–363.
- [96] Weightman, B a D Light. The effect of the surface finish of alumina and stainless steel on the wear rate of UHMW polyethylene. *Biomaterials* . 1986, **7**(1), 20–24.



- [97] Yoon, BJV, F Xavier, BR Walker, S Grinberg, FP Cammisa a C Abjornson. Optimizing surface characteristics for cell adhesion and proliferation on titanium plasma spray coatings on polyetheretherketone. *Spine Journal* . 2016, **16**(10), 1238–1243.
- [98] Dowson, D. Bio-tribology. *Faraday Discussions* . 2012, **156**, 9–30.
- [99] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 4287:1999/AC:2010) Especificación geométrica de productos (GPS). Calidad superficial: Método del perfil. Términos, definiciones y parámetros del estado superficial. 2010.
- [100] Sawano, H, S Warisawa a S Ishihara. Study on long life of artificial joints by investigating optimal sliding surface geometry for improvement in wear resistance. *Precision Engineering* . 2009, **33**(4), 492–498.
- [101] Ito, H, K Kaneda, T Yuhta, I Nishimura, K Yasuda a T Matsuno. Reduction of polyethylene wear by concave dimples on the frictional surface in artificial hip joints. *Journal of Arthroplasty* . 2000, **15**(3), 332–338.
- [102] Nakanishi, Y, Y Nakashima, Y Fujiwara, Y Komohara, M Takeya, H Miura a H Higaki. Influence of surface profile of Co-28Cr-6Mo alloy on wear behaviour of ultra-high molecular weight polyethylene used in artificial joint. *Tribology International* . 2018, **118**(June), 538–546.
- [103] Choudhury, D, M Vrbka, A Bin Mamat, I Stavness, CK Roy, R Mootanah a I Krupka. The impact of surface and geometry on coefficient of friction of artificial hip joints. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials* . 2017, **72**(September 2016), 192–199.
- [104] Elhattab, K, P Sikder, JM Walker, MC Bottino a SB Bhaduri. Fabrication and evaluation of 3-D printed PEEK scaffolds containing Macropores by design. *Materials Letters* . 2020, **263**, 127227.

- [105] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-1:2009) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 1: Evaluación y ensayos mediante un proceso de gestión del riesgo. 2010.
- [106] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-3:2017) Evaluación biológica de productos sanitarios Parte 4: Ensayos de genotoxicidad, carcinogenicidad y toxicidad para la reproducción. 2015.
- [107] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-4:2017) Evaluación biológica de productos sanitarios Parte 4: Selección de los ensayos para las interacciones con la sangre. 2018.
- [108] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-5:2009) Evaluación biológica de productos sanitarios Parte 4: Ensayos de citotoxicidad in vitro. 2009.
- [109] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-6:2016) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 6 : Ensayos relativos a los efectos locales después de la implantación. 2017.
- [110] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-10:2010) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 10. Ensayos de irritación y sensibilización cutánea. 2013.
- [111] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-11:2017)Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 11 : Ensayos de toxicidad sistémica. 2018.
- [112] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-13:2010) Evaluación biológica de productos sanitarios Parte 13: Identificación y cuantificación de los productos de degradación de productos sanitarios poliméricos. 2010.

- [113] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-14:2017) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 16 : Identificación y cuantificación de los productos de degradación de materiales cerámicos. 2009.
- [114] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-16:2017) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 16 : Diseño del estudio toxicocinético de productos de degradación y sustancias lixiviables. 2018.
- [115] Organización Internacional de Normalización. (ISO 10993-15:2017) Evaluación biológica de productos sanitarios. Parte 15 :Identificación y cuantificación de los productos de degradación de metales y aleaciones. 2010.
- [116] Tsou, HK, PY Hsieh, MH Chi, CJ Chung a JL He. Improved osteoblast compatibility of medical-grade polyetheretherketone using arc ionplated rutile/anatase titanium dioxide films for spinal implants. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* . 2012, **100 A**(10), 2787–2792.
- [117] Kim, H, RP Camata, YK Vohra a WR Lacefield. Control of phase composition in hydroxyapatite/tetracalcium phosphate biphasic thin coatings for biomedical applications. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 2005, **16**(10), 961–966.
- [118] Pérez-Ruiz, E-AI, L-II Negrín-Hernández a R Martins-de-Souza. Influencia del espesor y la rugosidad interfacial en los esfuerzos longitudinales en un sistema recubierto//Influence of the thickness and interfacial roughness in the longitudinal stresses on a coated system. *Ingeniería Mecánica*. 2016, **19**(2), 103–109.
- [119] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 3497:2001) Recubrimientos metálicos. Medición del espesor del recubrimiento. Métodos por espectrometría de rayos X. 2001, 3497.

- [120] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 4518:1996) Recubrimientos metálicos. Medición del espesor. Método perfilométrico. 1996, 4518.
- [121] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 9220:1996) Recubrimientos metálicos. Medida del espesor del recubrimiento. Método de microscopía electrónica de barrido. 1996, 9220.
- [122] Gadow, R, A Killinger a N Stiegler. Hydroxyapatite coatings for biomedical applications deposited by different thermal spray techniques. *Surface and Coatings Technology* . 2010, **205**(4), 1157–1164.
- [123] Mokhtar, MOA. The effect of hardness on the frictional behaviour of metals. *Wear* . 1982, **78**(3), 297–304.
- [124] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 6506-1:2014) *Materiales metálicos. Ensayo de dureza Brinell. Parte 1: Método de ensayo*. 2015
- [125] Normalización, OI De. (UNE-EN ISO 6508-1:2017) *Materiales metálicos. Ensayo de dureza Rockwell. Parte 1: Método de ensayo*. 2017, (1), 9–14.
- [126] Organización Internacional de Normalización. (ISO 6507-1:2018) *Materiales metálicos. Ensayo de dureza Vickers. Parte 1: Método de ensayo*. 2018.
- [127] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 4545-1:2018) *Materiales metálicos. Ensayo de dureza Knoop. Parte 1: Método de ensayo*. 2018, **2**, 6–11.
- [128] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 14577-1:2016) *Materiales metálicos. Ensayo de penetración monitorizado para la determinación de la dureza y otros parámetros de los materiales. Parte 1: Método de ensayo*. 2016.

- [129] Georgiou, EP, D Drees, S Dosta, P Matteazzi, J Kusinski a JP Celis. Wear Evaluation of Nanostructured Ti Cermets for Joint Reconstruction. *Biotribology* . 2017, **11**(October 2016), 44–50.
- [130] Mahjoubi, H, E Buck, P Manimunda, R Farivar, R Chromik, M Murshed a M Cerruti. Surface phosphonation enhances hydroxyapatite coating adhesion on polyetheretherketone and its osseointegration potential. *Acta Biomaterialia* . 2017, **47**, 149–158.
- [131] Chi, MH, HK Tsou, CJ Chung a JL He. Biomimetic hydroxyapatite grown on biomedical polymer coated with titanium dioxide interlayer to assist osteocompatible performance. *Thin Solid Films* . 2013, **549**, 98–102.
- [132] Organización Internacional de Normalización. (UNE-EN ISO 4624). Pinturas y barnices. Ensayo de adherencia por tracción. 2003, 4624.
- [133] Hong, W, F Guo, J Chen, X Wang, X Zhao a P Xiao. Bioactive glass–chitosan composite coatings on PEEK: Effects of surface wettability and roughness on the interfacial fracture resistance and in vitro cell response. *Applied Surface Science* . 2018, **440**, 514–523.
- [134] Durham, JW, SA Montelongo, JL Ong, T Guda, MJ Allen a A Rabiei. Hydroxyapatite coating on PEEK implants: Biomechanical and histological study in a rabbit model. *Materials Science and Engineering C* . 2016, **68**, 723–731.
- [135] Organización Internacional de Normalización. UNE-EN ISO 20502:2016 (RATIFICADA). Cerámicas técnicas (cerámicas avanzadas, cerámicas técnicas avanzadas). Determinación de la adherencia de revestimientos cerámicos por ensayo de rayado. 2016.
- [136] Kesler, O, J Matejcek, S Sampath, S Suresh, T Gnaeupel-Herold, PC Brand a HJ Prask. Measurement of residual stress in plasma-sprayed metallic, ceramic and composite coatings. *Materials Science and Engineering A* . 1998, **257**(2), 215–224.

- [137] Albrektsson, T a C Johansson. Osteoinduction, osteoconduction and osseointegration. *European Spine Journal* . 2001, **10**, S96–S101.
- [138] Rodan, GA. Introduction to bone biology. *Bone* . 1992, **13**, S3–S6.
- [139] Spece, H, T Yu, AW Law, M Marcolongo a SM Kurtz. 3D printed porous PEEK created via fused filament fabrication for osteoconductive orthopaedic surfaces. *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*. 2020, **109**.
- [140] Johansson, P, R Jimbo, Y Kozai, T Sakurai, P Kjellin, F Currie a A Wennerberg. Nanosized hydroxyapatite coating on peek implants enhances early bone formation: A histological and three-dimensional investigation in rabbit bone. *Materials* . 2015, **8**(7), 3815–3830.
- [141] Meers, CMF, GBM Verleye, D Smeets, HYR Van Hauwermeiren, D Loeckx, K Willems, VGMGGB Siau a PJME Lauweryns. Fine grained osseointegrative coating improves biocompatibility of PEEK in heterotopic sheep model. *International Journal of Spine Surgery* . 2015, **9**.
- [142] Zhao, Y, HM Wong, W Wang, P Li, Z Xu, EYW Chong, CH Yan, KWK Yeung a PK Chu. Cytocompatibility, osseointegration, and bioactivity of three-dimensional porous and nanostructured network on polyetheretherketone. *Biomaterials* . 2013, **34**(37), 9264–9277.
- [143] Green, S. *Compounds and Composite Materials* . 2. vyd. B.m.: Elsevier Inc., 2019.
- [144] Waser-Althaus, J, A Salamon, M Waser, C Padeste, M Kreutzer, U Pieles, B Müller a K Peters. Differentiation of human mesenchymal stem cells on plasma-treated polyetheretherketone. *Journal of Materials Science: Materials in Medicine* . 2014, **25**(2), 515–525.

- [145] Khoury, J, SR Kirkpatrick, M Maxwell, RE Cherian, A Kirkpatrick a RC Svrluga. Neutral atom beam technique enhances bioactivity of PEEK. *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* . 2013, **307**, 630–634.
- [146] Zhou, H, VK Goel a SB Bhaduri. A fast route to modify biopolymer surface: A study on polyetheretherketone (PEEK). *Materials Letters* . 2014, **125**, 96–98.
- [147] Rabiei, A a S Sandukas. Processing and evaluation of bioactive coatings on polymeric implants. *Journal of Biomedical Materials Research - Part A* . 2013, **101 A(9)**, 2621–2629.
- [148] McGilvray, KC, J Easley, HB Seim, D Regan, SH Berven, WK Hsu, TE Mroz a CM Puttlitz. Bony ingrowth potential of 3D-printed porous titanium alloy: a direct comparison of interbody cage materials in an in vivo ovine lumbar fusion model. *Spine Journal* . 2018, **18(7)**, 1250–1260.
- [149] Wang, H, M Xu, W Zhang, DTK Kwok, J Jiang, Z Wu a PK Chu. Mechanical and biological characteristics of diamond-like carbon coated poly aryl-ether-ether-ketone. *Biomaterials* . 2010, **31(32)**, 8181–8187.
- [150] Dai, Y, H Guo, L Chu, Z He, M Wang, S Zhang a X Shang. Promoting osteoblasts responses in vitro and improving osteointegration in vivo through bioactive coating of nanosilicon nitride on polyetheretherketone. *Journal of Orthopaedic Translation* . 2020, **24(198–208)**.
- [151] Ren, Y, P Sikder, B Lin a SB Bhaduri. Microwave assisted coating of bioactive amorphous magnesium phosphate (AMP) on polyetheretherketone (PEEK). *Materials Science and Engineering C* . 2018, **85(December 2017)**, 107–113.
- [152] Organización Internacional de Normalización. (ISO 13779-2:2018) Implants for surgery — Hydroxyapatite — Part 2: Thermally sprayed coatings of hydroxyapatite. 2018.

- [153] Requirements, PS a H Services. Guidance for Industry and for FDA Reviewers / Staff Guidance for Industry on the Testing of Metallic Plasma Sprayed Coatings on Orthopedic Implants to Support Reconsideration of Postmarket Surveillance Requirements. *World*. 2000, 4.
- [154] Robotti, P, G Zappini, E Preve, A Drechsler, S Stübinger, A Bürki a B George. Macroporous titanium coating for challenging substrates. 2013, (January 2017).
- [155] Kotsias, A, S Mularski, B Kühn, M Hanna a O Sues. Does partial coating with titanium improve the radiographic fusion rate of empty PEEK cages in cervical spine surgery? A comparative analysis of clinical data. *Patient Safety in Surgery* . 2017, **11**(1), 1–9.
- [156] Jung, H-D, T-S Jang, JE Lee, SJ Park, Y Son a P Suk-Hee; Enhanced bioactivity of titanium-coated polyetheretherketone implants created by a high-temperature 3D printing process. *Biofabrication*. 2019, **11**(4), 045014.
- [157] Johnson, A. *Effects of Surface Modification on the Osseointegration Properties of Polyetheretherketone*. 2017
- [158] Brockett, CL, S Carbone, J Fisher a LM Jennings. PEEK and CFR-PEEK as alternative bearing materials to UHMWPE in a fixed bearing total knee replacement: An experimental wear study. *Wear* . 2017, **374–375**, 86–91.
- [159] Ren, S, J Huang, M Cui, J Pu a L Wang. Improved adaptability of polyaryl-ether-ether-ketone with texture pattern and graphite-like carbon film for bio-tribological applications. *Applied Surface Science* . 2017, **400**, 24–37.
- [160] Mohammed, AS a MI Fareed. Improving the friction and wear of poly-ether-etherketone (PEEK) by using thin nano-composite coatings. *Wear* . 2016, **364–365**, 154–162.
- [161] Mohammed, AS a M Irfan Fareed. Surface Modification of Polyether Ether Ketone (PEEK) with a Thin Coating of UHMWPE for Better Tribological Properties. *Tribology Transactions* . 2017, **60**(5), 881–887.

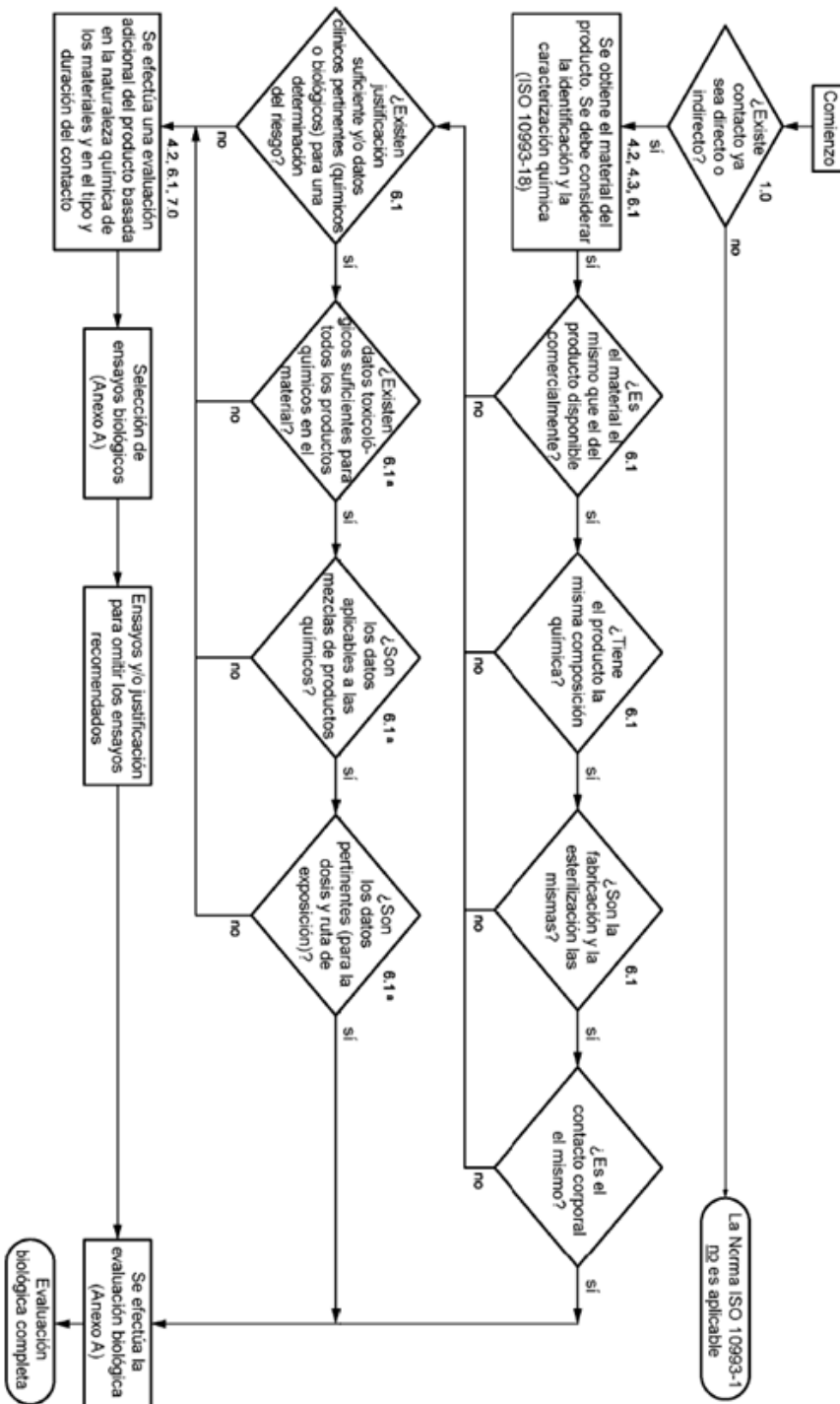


- [162] Singh, S, C Prakash, H Wang, X feng Yu a S Ramakrishna. Plasma treatment of polyether-ether-ketone: A means of obtaining desirable biomedical characteristics. *European Polymer Journal* . 2019, **118**(June), 561–577.
- [163] Gan, K, H Liu, L Jiang, X Liu, X Song, D Niu, T Chen a C Liu. Bioactivity and antibacterial effect of nitrogen plasma immersion ion implantation on polyetheretherketone. *Dental Materials* . 2016, **32**(11), e263–e274.
- [164] Major, L, JM Lackner, M Kot a B Major. Bio-tribological properties and microstructure characterization of the polytetrafluorethylene (PTFE) coatings on polyaryletheretherketone (PEEK) substrate. *Tribology International* . 2016, **104**, 309–320.
- [165] Martin, P. Tribological Coatings for Biomedical Devices. *Medical Coatings and Deposition Technologies* . 2016, 181–231.
- [166] Liu, X, K Gan, H Liu, X Song, T Chen a C Liu. Antibacterial properties of nano-silver coated PEEK prepared through magnetron sputtering. *Dental Materials* . 2017, **33**(9), e348–e360.
- [167] Tran, N, MN Kelley, PA Tran, DR Garcia, JD Jarrell, RA Hayda a CT Born. Silver doped titanium oxide-PDMS hybrid coating inhibits Staphylococcus aureus and Staphylococcus epidermidis growth on PEEK. *Materials Science and Engineering C* . 2015, **49**, 201–209.
- [168] Deng, L, Y Deng a K Xie. AgNPs-decorated 3D printed PEEK implant for infection control and bone repair. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces* . 2017, **160**, 483–492.
- [169] Deng, Y, X Shi, Y Chen, W Yang, Y Ma, X-L Shi, P Song, M Dargusch a Z-G Chen. A Bacteria-Triggered pH-Responsive Osteopotentiating Coating on 3D-Printed Polyetheretherketone Scaffolds for Infective Bone Defect Repair. *Industrial & Engineering Chemistry Research* . 2020.

- [170] Martin, JY, Z Schwartz, TW Hummert, DM Schraub, J Simpson, J Lankford, DD Dean, DL Cochran a BD Boyan. Effect of titanium surface roughness on proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63). *Journal of Biomedical Materials Research* . 1995, **29**(3), 389–401.
- [171] P., J, J R., K P., C F., C B.R. a W A. Biomechanical evaluation and surface characterization of a nano-modified surface on PEEK implants: A study in the rabbit tibia. *International Journal of Nanomedicine* . 2014, **9**(1), 3903–3911.
- [172] Bose, S, D Banerjee, A Shivaram, S Tarafder a A Bandyopadhyay. Calcium phosphate coated 3D printed porous titanium with nanoscale surface modification for orthopedic and dental applications. *Materials and Design* . 2018, **151**(2017), 102–112.
- [173] Torres, Y, P Trueba, JJ Pavón, E Chicardi, P Kamm, F García-Moreno a JA Rodríguez-Ortiz. Design, processing and characterization of titanium with radial graded porosity for bone implants. *Materials and Design* . 2016, **110**, 179–187.
- [174] Hahn, BD, DS Park, JJ Choi, J Ryu, WH Yoon, JH Choi, JW Kim, CW Ahn, HE Kim, BH Yoon a IK Jung. Osteoconductive hydroxyapatite coated PEEK for spinal fusion surgery. *Applied Surface Science* . 2013, **283**, 6–11.
- [175] Kurtz, SM a J Nevelos. *Arthroplasty Bearing Surfaces* . B.m.: Elsevier Inc., 2012.
- [176] Vrcek, IV, I Zuntar, R Petlevski, I Pavicic, MD Sikiric, M Curlin a W Goessler. Comparison of In Vitro Toxicity of Silver Ions and Silver Nanoparticles on Human Hepatoma Cells. *Environmental Toxicology*. 2014, **31**(6), 679–692.

## 10. ANEXOS

ANEXO A. Enfoque sistemático a la evaluación de productos sanitarios como parte de un proceso de gestión del riesgo (obtenido de la UNE-EN ISO 10993-1. Evaluación biológica de productos sanitarios.)



<sup>3</sup> Este proceso sólo se aplica a los productos sanitarios que están directa o indirectamente en contacto con el cuerpo del paciente.

ANEXO B. Resultados de la búsqueda bibliográfica. (Las casillas marcadas con “\*” indican que la descripción de esa propiedad en el estudio correspondiente es puramente cualitativa)

Estudio	Recubrimiento/ tratamiento	Técnica	Grosor	Adhesión	Otros ensayos mecánicos/Tribología	Observación
S.W Ha <i>et al.</i> (1997)	Plasma N <sub>2</sub> /O <sub>2</sub>	Tratamiento superficial con plasma a baja presión y recubrimiento por inmersión CaP	≈50 μm	No aplica	No aplica	Mejora de la osteointegración por medio de tratamientos superficiales sobre PEEK
D. Briem <i>et al.</i> (2013)	Plasma NH <sub>3</sub> Plasma H <sub>2</sub>	Tratamiento superficial con plasma asistido por microondas	No aplica	No aplica	No aplica	
J. Waser-Althaus <i>et al.</i> (2013)	Plasma O <sub>2</sub> /Ar Plasma NH <sub>3</sub>	Tratamiento superficial con plasma a 5W y 10W	No aplica	No aplica	No aplica	
J. Khoury <i>et al.</i> (2013)	Haz de iones de Ar	ANAB ( <i>accelerate neutral atom beam</i> )	No aplica	No aplica	No aplica	
Y. Zhao <i>et al.</i> (2013)	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Sulfonación y enjuague	≈100 μm	No aplica	No aplica	

H. Zhou <i>et al.</i> (2014)	NaOH y HA	Tratamiento con NaOH y recubrimiento biomimético de HA	≈3 μm	No aplica	No aplica	
S. Barkamo <i>et al.</i> (2013)	nHA	<i>Spin coating</i>	≈5-20nm	-	-	Mejora de la osteointegración por medio de recubrimientos sobre PEEK
P. Johansson <i>et al.</i> (2015)	nHA	<i>Spin coating</i>	≈20-40nm	Buena *	-	
B.D. Hahn <i>et al.</i> (2013)	HA	Deposición por aerosol	≈5 μm	14.4 Mpa	-	
J.H Lee <i>et al.</i> (2015)	HA	<i>Cold-spray</i>	≈100 μm	-	-	
J.W. Durham III <i>et al.</i> (2016)	YSZ + HA	<i>Sputtering</i> por magnetrón	≈500/500 nm	Fuerte *		
A. Rabie <i>et al.</i> (2013)	YSZ + HA	Tratamiento superficial con plasma O2 y <i>sputtering</i> por magnetrón	≈450/750 nm	≈30 Mpa	-	
Y. Zheng <i>et al.</i> (2015)	HA	Hidroxilación, silanización y carboxilación	≈15 μm	Fuerte *	-	
A. Kotsias <i>et al.</i> (2017)	Ti	VPS	≈400 μm	≈43.8 Mpa	-	
C. Han <i>et al.</i> (2010)	Ti	EB-PVD	≈1 μm	Fuerte *	-	
C. Yao <i>et al.</i> (2007)	Ti	IPD	≈100 nm	-	-	
	Au		≈100 nm	-	-	
H.D. Jung <i>et al.</i> (2019)	Ti	Sputtering por magnetrón	≈500 nm	Fuerte *	-	

A. Jonhson <i>et al.</i> (2017)	TiO <sub>2</sub>	ALD	-	-	-	Mejora de la osteointegración por medio de recubrimientos sobre PEEK
Y. Yang <i>et al.</i> (2015)	Ti + TiO <sub>2</sub>	HiPIMS	600/184-244 nm	Muy fuerte	Ensayos de rayado	
H. Wang <i>et al.</i> (2010)	DLC	IBAD	-	-	-	
F. Awaja <i>et al.</i> (2018)	GO + aC/DLC	Activación con plasma y PECVD	≈8 nm	-	-	
Y. Ren <i>et al.</i> (2018)	AMP	Activación con NaOH o H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> y recubrimiento biomimético asistido por microondas	≈800 nm	-	-	
Y. Dai <i>et al.</i> (2020)	Si <sub>3</sub> N <sub>4</sub>	Recubrimiento por inmersión y sinterización.	≈10 μm	≈7.9 Mpa	-	
B.C. Cheng <i>et al.</i> (2019)	Ti sobre PEEK PEKK-3D	Plasma spray -	≈75 μm -	- -	- -	Mejora de la osteointegración por medio de recubrimientos sobre otros materiales imprimibles en 3D
S. Bose <i>et al.</i> (2018)	HA sobre Ti con nanotubos de TiN y dopado con iones Sr <sup>2+</sup> y Si <sup>4+</sup>	Recubrimiento biomimético	≈120-170 nm	-	-	
P. Xiu <i>et al.</i> (2016)	TiO <sub>2</sub> /CaP sobre aleación Ti <sub>6</sub> Al <sub>4</sub> V	MAO	≈4.4/4.8 nm	-	-	
J. Dufils <i>et al.</i> (2017)	DLC	PECVD sobre sustrato tratado con plasma y texturizado con distinto tamaño medio de grano y distinta densidad textural	≈2 μm	Muy fuerte	Ensayos de pull-off/ COF de 0.1 a 0.6 en medios viscoso, húmedo y seco	

S. Ren <i>et al.</i> (2017)	Si + GLC	Sputtering por magnetrón sobre superficie texturizada en densidades del 15 y 30 %	≈275nm / 1,76 μm	Fuerte *	COF de 0.3 a 0.5 en medios viscoso, húmedo y seco.	Evaluación de las propiedades tribológicas en recubrimientos sobre PEEK
A.S. Mohamed <i>et al.</i> (2016)	UHMWPE	Activación con plasma y recubrimiento por inmersión	≈25-29 μm	Muy fuerte	Ensayo de rayado / COF de 0.09 en seco	
A.S. Mohamed <i>et al.</i> (2017)	UHMWPE con nanotubos de carbono	Activación con plasma y recubrimiento por inmersión	≈8-27 μm	-	COF de 0.1	
L. Major <i>et al.</i> (2016)	Si + PTFE poroso	PACVD a distintas temperaturas y con distintas concentraciones de gases precursores	-	≈17MPa	Baja fricción en ensayo <i>ball-on-disk</i> *	
X. Liu <i>et al.</i> (2017)	n-Ag	Sputtering por magnetrón	3-12 μ	Fuerte *	-	Evaluación de las propiedades antibacterianas de recubrimientos sobre PEEK
N. Tran <i>et al.</i> (2015)	PDMS y TiO <sub>2</sub>	CVD	103 nm	-	-	
Y. Deng <i>et al.</i> (2017)	Ag + HA	Recubrimiento biomimético	-	-	-	
Y. Deng <i>et al.</i> (2020)	Ag + HA	Recubrimiento biomimético	-	-	-	
J.J. Enders <i>et al.</i> (2020)	HA, Ti, TiO <sub>2</sub>	VPS, IBAD, AIP, Recubrimiento biomimético.	-	-	-	Revisiones
P. Robotti <i>et al.</i> (2019)	Ti	APS	≈90 μm	≈19 Mpa	-	
		CAPS	≈190 μm	≈28-40 Mpa	-	
	HA	APS	≈65 μm	≈19 MPa	-	
	Ti+HA	CAPS+APS	≈250/65 μm	≈26 Mpa	-	

