

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 893 203**

51 Int. Cl.:

A61L 27/32	(2006.01)
A61L 27/30	(2006.01)
A61L 31/08	(2006.01)
A61L 17/04	(2006.01)
A61L 17/14	(2006.01)
A61L 27/18	(2006.01)
A61L 31/06	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.10.2018 PCT/EP2018/077216**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **11.04.2019 WO19068906**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.10.2018 E 18779709 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.08.2021 EP 3691700**

54 Título: **Método para elaborar un artículo fibroso osteoconductor y un implante médico que comprende este artículo fibroso osteoconductor**

30 Prioridad:

06.10.2017 EP 17195330

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
08.02.2022

73 Titular/es:

**DSM IP ASSETS B.V. (100.0%)
Het Overloon 1
6411 TE Heerlen, NL**

72 Inventor/es:

**DAVISON, NOEL L.;
ARTS, HENRICUS JOHANNES;
DIAS, AYLVIN JORGE ANGELO ATHANASIOS;
PERSSON, ANNE MARIA y
PETERS, RUUD JOZEF REGINA WILHELMUS**

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 893 203 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para elaborar un artículo fibroso osteoconductor y un implante médico que comprende este artículo fibroso osteoconductor

5 Campo

Las invenciones divulgadas se refieren a métodos para elaborar un artículo fibroso que muestre bioactividad como propiedades osteoconductoras para el uso en un implante médico, especialmente a un artículo fibroso de poliéster que tenga un revestimiento con partículas inorgánicas bioactivas como fosfatos cálcicos para potenciar el crecimiento óseo sobre el artículo después de la implantación. Las invenciones también se refieren a estos artículos fibrosos bioactivos elaborados, a sus usos para elaborar implantes médicos y a estos implantes médicos que se elaboran como anclajes tisulares flexibles, dispositivos de fijación ósea y andamiajes basados en materiales textiles para la regeneración ósea.

10

Antecedentes

15

Los artículos fibrosos, como cables trenzados o construcciones textiles tricotadas y tejidas, formados por fibras o filamentos hilados a partir de polímeros sintéticos, han encontrado diversas aplicaciones como un componente de un dispositivo médico, tal como en suturas y cables quirúrgicos, ligamentos y tendones artificiales, mallas para hernias y anclajes tisulares flexibles.

20

Un anclaje tisular que se usa en cirugía ortopédica es un dispositivo médico implantable que, por ejemplo, se aplica para volver a ligar tejido blando como un tendón a hueso o para ligar un tendón artificial a hueso, como en la reparación de la inestabilidad del hombro o la reconstrucción del ligamento de la rodilla. La ligadura al hueso se obtiene típicamente al insertar el anclaje en un orificio taladrado en el hueso (también llamado taladro o túnel) y conectar al tejido blando a través de una sutura ligada al anclaje. Un anclaje tisular puede ser rígido e inflexible, como un tornillo o perno sólido moldeado a partir de metal o polímero biocompatible. Una desventaja de estos anclajes rígidos es que se necesita hacer orificios relativamente grandes en el hueso. Alternativamente, se aplican anclajes flexibles, tales como un artículo fibroso que comprende fibras hiladas a partir de un polímero biocompatible, que generalmente requieren túneles óseos significativamente menores, mientras que proporcionan una resistencia al menos similar.

25

30

En el documento US8562647B2, se describe un anclaje flexible, que comprende un cuerpo o manguito fibroso que define un pasaje a través del cual pasa una construcción de sutura y al que está conectado al menos un bucle ajustable con autobloqueo y porciones de pata. Después de insertar en un taladro de un hueso, se forma una masa de anclaje al cambiar la conformación del anclaje flexible al aplicar tensión al bucle ajustable a través de tracción en los extremos de la sutura conectada. La construcción de sutura y el manguito fibroso se forman típicamente al trenzar múltiples cadenas de fibras de polímero biocompatible no reabsorbible; como un poliéster, más específicamente un polímero o copolímero de poli(tereftalato de etileno) (PET). Este anclaje de tejido flexible basado en fibra se denomina a menudo en la técnica un 'anclaje de sutura total' (ASA).

35

40

Los implantes o sus componentes formados por PET u otros polímeros sintéticos son generalmente bioinertes y no se unen intrínsecamente al hueso. Por consiguiente, los implantes ortopédicos basados en PET no modificados, como un ASA, son propensos a encapsulación de tejido fibroso después de la implantación debido a la respuesta al cuerpo extraño en el taladro. Sin una unión fuerte entre el hueso hospedador y el implante, el cambio continuo de las cargas y/o el micromovimiento del implante pueden conducir a inestabilidad y aflojamiento del implante, ensanchamiento del taladro y formación de quistes (véase, p. ej., Pfeiffer y cols., DOI: 10.1016/j.jse.2013.12.036).

45

50

Desde una perspectiva biológica, el material ideal para cirugía reconstructiva es hueso o tejido autógeno, debido a la biocompatibilidad, osteoconductividad, osteoinductividad y falta de respuesta inmunógena. Las limitaciones para recoger cantidades adecuadas de material tisular u óseo y las desventajas de las múltiples operaciones, sin embargo, alejan el material 'ideal' del ideal para muchos procedimientos quirúrgicos. Una alternativa es usar injertos derivados de hueso alogénicos y xenogénicos, pero estos materiales pueden inducir transferencia de enfermedades, alta respuesta inmunógena o muestran un comportamiento de degradación poco fidedigno. Por lo tanto, los materiales o biomateriales para implantes sintéticos, como metales, materiales cerámicos, polímeros y materiales compuestos, encuentran un uso creciente en aplicaciones clínicas. Varios materiales bioactivos se han aplicado clínicamente como, p. ej., rellenos óseos y sustitutos para injertos óseos durante bastantes años, debido a que no producen encapsulación del cuerpo extraño por el hospedador sino que en cambio se unen directamente al hueso debido a sus superficies biomiméticas reactivas. Estos materiales osteoconductores permiten que el tejido óseo natural se una y crezca sobre la superficie del material dando como resultado oseointegración; es decir, anclaje mecánico del implante en hueso. Ejemplos de estos biomateriales incluyen fosfatos cálcicos como hidroxapatito, óxidos inorgánicos mixtos como Bioglass® y materiales compuestos de polímero y estos materiales inorgánicos bioactivos.

55

60

La mayoría de los polímeros sintéticos como tales no son bioactivos sino bioinertes, y por lo tanto no se unen al hueso sino que en cambio son encapsulados por tejido fibroso. Para vencer este inconveniente en el uso ortopédico, se ha

mostrado que materiales compuestos de polímero y materiales bioactivos combinan potencialmente los efectos biológicos deseados de los materiales bioactivos junto con las ventajas inherentes de los polímeros, incluyendo la opción de ajustar las propiedades al variar la composición y la adición de otros compuestos, y la libertad en el diseño, el procesamiento y la conformación. Materiales compuestos de polímero-material cerámico como material bioactivo se pueden elaborar mediante la mezcla mecánica de partículas de polímero y material cerámico, dando como resultado generalmente una matriz continua de polímero con partículas de material cerámico bioactivo (también llamado material biocerámico) dispersadas en la misma. La mezcla se puede realizar mediante procesamiento en estado fundido del polímero, pero también en solución o dispersión para permitir una temperatura de procesamiento inferior. Sin embargo, el hilado de las fibras a menudo se ve dificultado por la carga de material en partículas, por ejemplo conduciendo a inestabilidades y rotura frecuente en el procedimiento de hilado. Otras desventajas de estos materiales compuestos pueden incluir cambios no deseados en las propiedades en masa. La incorporación de partículas cerámicas en un polímero, por ejemplo, puede inducir la degradación del polímero. Geary y cols. describen (DOI: 10.1007/s10856-008-3472-8) que poliuretanos de policarbonato, como las clases Bionate® disponibles comercialmente, son materiales adecuados para el uso como dispositivos biomédicos in vivo, por ejemplo al reemplazar articulaciones enfermas o dañadas. Esta publicación de Geary divulga la incorporación de partículas de hidroxiapatito (HA) en estos poliuretanos de policarbonato a través de combinación. Esta modificación en masa promueve la degradación, dando como resultado una reducción significativa en la masa molar del polímero, y afecta a las propiedades mecánicas del material polimérico. Además, las partículas que están dispersadas por todo el polímero probablemente dan como resultado partículas cerámicas que están completamente cubiertas por el polímero, y que no están disponibles en la superficie para la interacción con tejido o líquido después de la implantación.

La influencia del polímero sobre la exposición superficial y la osteoconductividad de partículas biocerámicas dispersadas en un polímero fue estudiada por Davison y cols. (DOI: 10.1016/j.actbio.2012.04.007). Aquí, se mostraba que cuando partículas biocerámicas se embeben y encapsulan totalmente en un aglutinante polimérico que requería mucho tiempo para disolverse in vitro e in vivo, las partículas no eran osteoconductoras en un modelo de defectos óseos, sino que en cambio eran encapsuladas por formación de tejido fibroso. En contraste, usar composiciones poliméricas que se disolvían o degradaban fácilmente promovía la formación de hueso y la unión al hueso; explicadas porque las partículas biocerámicas quedan expuestas al ambiente fisiológico.

Un enfoque alternativo para implantes osteoconductores es la modificación superficial de un artículo o fibra de polímero, que se ha estudiado extensamente en las últimas décadas. Dorozhkin (DOI: 10.1016/j.msec.2015.05.033) revisó en 2015 casi 1000 publicaciones relativas a métodos de aplicación de depósitos de fosfato cálcico (CaPO_4) sobre materiales de implantes, y concluyeron que, aunque generalmente está aceptado que la modificación con CaPO_4 mejora la osteoconducción, son necesarios estudios adicionales para entender mejor las respuestas óseas a superficies de implantes revestidas.

Li y cols. (DOI: 10.1007/s00264-010-1158-6 y DOI: 10.1007/s00264-011-1275-x) describieron una mejora de la oseointegración de PET cuando se provee de un revestimiento de hidroxiapatito/gelatina o biovidrio/gelatina después de un tratamiento plasmático. Se requiere un tratamiento superficial posterior que degrade la gelatina del revestimiento para exponer las partículas cerámicas, de modo que se pueda producir degradación ósea. Por otra parte, el uso de gelatina bioderivada presenta algunos obstáculos adicionales en cuanto a los requisitos reguladores y puede introducir una variabilidad del revestimiento.

Li y cols. (DOI: 10.1002/jbm.a.35218) en 2015 revisaron publicaciones sobre diversos revestimientos biomédicos sobre ligamentos artificiales de PET y concluyeron que varios revestimientos sobre PET, que comprenden por ejemplo hidroxiapatito, pueden incrementar la bioactividad, pero muestran varias limitaciones, incluyendo la aglomeración de partículas biocerámicas y una pobre adherencia a sustratos de PET. Li y cols. concluyeron además que falta una caracterización completa de factores críticos y que es necesario un estudio adicional para potenciar la oseointegración y las propiedades biomecánicas de injertos revestidos.

Los documentos JP6339521A2 y JP6339522A2 describieron la modificación de fibras formadas por un material bioinerte como UHMWPE, al aplicar en primer lugar un revestimiento de LDPE que tenga un punto de fusión inferior que la propia fibra, reblandecer térmicamente esta capa superficial y a continuación revestir por pulverización con partículas biocerámicas. Como las partículas pueden estar totalmente embebidas en la capa de polímero, se aplica opcionalmente un mordentado superficial plasmático o químico de la capa superficial para retirar parcialmente el polímero.

La publicación US2011/0022085 describe la introducción de una capa mineral biodegradable sobre un material de sutura, preferiblemente formado por un polímero biodegradable, usando un procedimiento de biomineralización. En este procedimiento, la superficie del material se funcionaliza en primer lugar con aniones carboxilato, que sirven como centros de nucleación para una capa mineral rica en calcio y fosfato durante una incubación de varios días en líquido corporal simulado (SBF), seguido por exposición a una sustancia biológica. El material de sutura bioactivo resultante se puede usar como un vehículo para la curación y la regeneración del tejido. Este procedimiento de mineralización puede ser difícil de usar a escala comercial, y la capa mineral relativamente gruesa formada puede tender a desestratificación y ruptura mecánicas, con riesgo de inflamación inducida por partículas.

5 En el documento US 2016/0287242A1 se describe un anclaje de sutura total, anclaje que comprende una sutura y un manguito tubular que está compuesto por fibras electrohiladas no tejidas. Las fibras pueden estar formadas por diversos polímeros degradables y no degradables, y pueden incluir un agente modificador, un agente biológico o un agente antimicrobiano. Preferiblemente, las fibras tienen un diámetro de 0,1-10 μm para fomentar la unión celular y el crecimiento interno tisular e incrementar la estabilidad del anclaje durante el uso. Se indica que el agente modificador incluye partículas biocerámicas que proporcionan osteoconductividad, pero no se describen composiciones o anclajes reales.

10 El documento US2016/0144066A1 describe un método para preparar un anclaje de sutura total bioactivo en el análisis de diagnóstico inmediato, al sumergir un anclaje basado en fibra en un líquido fisiológico como sangre procedente del paciente y posteriormente aplicar material bioactivo al hacer girar o sumergir el anclaje humedecido en partículas biocerámicas; produciendo el dispositivo bioactivo en el momento de la cirugía. Preferiblemente, se aplican partículas de vidrio bioactivas de 5-500 μm . Este enfoque para elaborar un revestimiento biocerámico puede sufrir un alto grado de variabilidad y una pobre unión de las partículas al anclaje, debido a que el procedimiento de revestimiento por inmersión se realiza durante la cirugía y la distribución de las partículas cerámicas aplicadas sobre el anclaje de PET puede ser pobre. Esta variabilidad y una baja homogeneidad del producto biocerámico se menciona en la revisión citada anteriormente de Li y cols.. Por otra parte, el método requiere manipulación inmediatamente antes de o durante la cirugía con los riesgos de infección concomitantes de la manipulación en húmedo en el escenario quirúrgico. Además, las partículas biocerámicas solo se unirán a un anclaje de PET a través de interacción con el líquido corporal, dificultando probablemente la mejora en la estabilidad del implante.

Sumario

25 A pesar de las numerosas publicaciones sobre métodos para elaborar artículos basados en fibras que muestran propiedades osteoconductoras para el uso en un implante médico, incluyendo los documentos citados anteriormente, sigue existiendo una necesidad en la industria de un método simple para proporcionar un artículo polimérico fibroso con una superficie bioactiva que permita la oseointegración después de la implantación como un revestimiento biocerámico, mientras que conservando las propiedades mecánicas necesarias para funcionar en su aplicación médica pretendida. Un objetivo de la presente divulgación es proporcionar este método y este artículo polimérico fibroso.

30 Las realizaciones que se describen en la presente posteriormente y que se caracterizan en las reivindicaciones proporcionan este método para elaborar un artículo fibroso con una superficie que muestre una potenciación de la bioactividad y que permita la oseointegración después de la implantación.

35 Según una realización de la invención, un método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende las etapas de

- proporcionar un artículo que comprende fibras formadas por un polímero no biodegradable biocompatible;
- revestir al menos las fibras que entrarán en contacto con hueso durante el uso como un implante con una solución de un polímero de revestimiento para dar como resultado fibras revestidas que tienen una capa de polímero de revestimiento;
- 40 • tratar las fibras revestidas con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas de un tamaño de partícula 0,01-10 μm en un disolvente de tratamiento que comprende un disolvente para el polímero de revestimiento en al menos una etapa; y
- retirar sustancialmente el disolvente de tratamiento;

45 para dar como resultado que las partículas estén parcialmente embebidas en la capa de polímero de revestimiento de las fibras revestidas; y según se define adicionalmente por las reivindicaciones.

50 Los métodos divulgados permiten un procedimiento relativamente simple para proporcionar un artículo de conformación compleja como un artículo fibroso con un revestimiento biocerámico, es decir, un revestimiento que comprende partículas cerámicas bioactivas para dar como resultado una superficie modificada que muestra bioactividad, especialmente propiedades osteoconductoras, aplicando compuestos biocompatibles y condiciones suaves. El método se puede usar para modificar construcciones basadas en fibra usadas como un componente de dispositivos médicos, y especialmente para proporcionar un artículo fibroso de poliéster con un revestimiento que tiene partículas inorgánicas bioactivas como fosfatos cálcicos para potenciar el crecimiento óseo sobre el artículo después de la implantación. El presente método de revestimiento da como resultado partículas biocerámicas en la superficie de las fibras, partículas que están expuestas para la interacción con su ambiente mostrando todavía una adherencia apropiada a la superficie, y el método no afecta significativamente a las propiedades mecánicas del artículo fibroso.

Se encuentra que el artículo fibroso revestido así obtenido, por ejemplo, muestra buena resistencia a la extracción por arrastre inicial de la espuma ósea cuando se usa como componente del manguito de un anclaje blando basado en PET, y muestra actividad biológica en experimentos in vitro.

5 Otras realizaciones de la invención tratan así de un artículo fibroso que muestra propiedades bioactivas, que es obtenible con o se obtiene mediante métodos divulgados en la presente y que comprende fibras con un revestimiento biocerámico que comprende un polímero de revestimiento y partículas cerámicas bioactivas que están parcialmente embebidas en el mismo.

10 Realizaciones adicionales tratan del uso de un artículo fibroso que es obtenible mediante o como el obtenido mediante el método que se describe en la presente como un implante médico o uno de sus componentes, especialmente un implante ortopédico permanente de alta resistencia para reparar fracturas óseas o ligamentos o tendones desgarrados. Ejemplos de los mismos incluyen el uso en anclajes tisulares flexibles, dispositivos de fijación cortical como bucles de ACL, suturas ortopédicas de alta resistencia, cables de cerclaje, injertos de tendones y ligamentos sintéticos y espaciadores intervertebrales o prótesis de discos vertebrales. Otras realizaciones incluyen dispositivos o implantes médicos que comprenden dichos artículos fibrosos.

Breve descripción de las Figuras

20 Las Figuras 1A-1B presentan fotografías ópticas de muestras de películas de PET, revestidas con poliuretano y tratadas con dispersiones de HA en THF (Ej 1) y en agua (EC 2) después de teñir con rojo de alizarina.

La Figura 2 presenta una micrografía de SEM de la superficie de una fibra de PET provista de un revestimiento que comprende HA.

25 Las Figuras 3A-3H presentan micrografías de SEM de células madre mesenquimales humanas cultivadas sobre PET trenzado (A-F) y discos de HA (G, H). (A, B) son muestras de PET no revestidas, PET revestido con HA o HA/bTCP se presenta en (C, D) y (E, F), respectivamente.

30 Las Figuras 4A y 4B presentan SEM de gran amplificación de hMSCs cultivadas sobre trenzas de PET revestidas con una mezcla de HA y bTCP.

35 Las Figuras 5A y 5B presentan micrografías histológicas representativas de un ASA después de haberse implantado en glenoides de oveja durante 12 semanas. (A) Imagen poco amplificada que representa ASA revestido (HA/BG); con casi todo el perímetro del ASA revestido (asterisco negro) en contacto directo con hueso (asterisco blanco). (B) muestra con una amplificación superior el crecimiento óseo (flechas negras) en la estructura de fibras de PET del anclaje.

Descripción Detallada de Realizaciones

40 Dentro del contexto de las presentes divulgaciones, se entiende que un artículo fibroso significa un artículo que comprende o que consiste sustancialmente en fibras, como construcciones trenzadas, tricotadas o tejidas, incluyendo suturas, cables y materiales textiles o telas hechos de fibras o hilos. Fibra es un nombre general para una hebra o filamento continuo largo, un hilo es una cadena continua de múltiples filamentos generalmente retorcidos. Cables o telas trenzados, tricotados o tejidos son construcciones fibrosas formadas por al menos una y generalmente múltiples cadenas, en donde cada cadena puede ser al menos un hilo (mono)filamentoso o multifilamentoso.

45 Un material o compuesto biocompatible en la presente significa que la sustancia es biológicamente compatible al no producir una respuesta tóxica, lesiva o inmunológica en tejido vivo. Biodegradable significa que un material es sensible a degradación o descomposición química en componentes más simples por medios biológicos, tales como mediante una acción enzimática o hidrolítica bajo condiciones fisiológicas normales; y también se denomina biorreabsorbible. Bioestable significa en la presente que un material no es biodegradable (también denominado no biodegradable o no biorreabsorbible).

50 La bioactividad es la capacidad de un material para provocar una respuesta biológica específica en la interfase del material y células, líquido corporal o tejido, debido a su superficie reactiva. En el caso de la osteoconductividad, la bioactividad da como resultado en crecimiento de tejido óseo sobre la superficie o dentro de la estructura porosa de un implante o injerto. Oseointegración se refiere a la formación de una interfase directa entre un implante y tejido óseo, sin intervenir en tejido blando, y dando como resultado un anclaje mecánico del implante; es decir, el resultado funcional de un implante osteoconductor. La osteogénesis es la formación de hueso o el desarrollo de huesos, mientras que osteoinducción se refiere al acto o proceso de estimulación de la osteogénesis.

60 Se entiende que un revestimiento biocerámico significa una capa de revestimiento sobre una superficie de sustrato que comprende partículas cerámicas bioactivas y que muestra bioactividad en contacto con líquido o tejido corporal.

Aunque la siguiente descripción se refiere generalmente a y se ilustra con anclajes tisulares flexibles y su uso en la reconstrucción de tendones y ligamentos, se entenderá que los métodos y los artículos divulgados en la presente también pueden ser aplicables a otros dispositivos basados en fibras y procedimientos quirúrgicos relacionados en los que representa un papel la oseointegración, tales como, por ejemplo, reparación de fracturas óseas y aplicaciones vertebrales.

Según una realización de la invención, un método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende las etapas de

- proporcionar un artículo que comprende fibras formadas por un polímero no biodegradable biocompatible;
- revestir al menos las fibras que entrarán en contacto con hueso durante el uso como un implante con una dispersión o solución de un polímero de revestimiento para dar como resultado fibras revestidas que tienen una capa de polímero de revestimiento;
- tratar las fibras revestidas con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas de un tamaño de partícula 0,01-10 μm en un disolvente de tratamiento que comprende un disolvente para el polímero de revestimiento en al menos una etapa; y
- retirar sustancialmente el disolvente de tratamiento;

para dar como resultado que las partículas estén parcialmente embebidas en la capa de polímero de revestimiento de las fibras revestidas.

Chetty y cols. (DOI 10.1002/jbm.a.31465) describen un implante auricular que se elabora al revestir un artículo de poliuretano con una capa de hidroxiapatito (HA) a través de un 'método de compresión con disolvente'. en este método, sin embargo, el artículo se reviste al sumergir en ciclohexanona para aumentar la pegajosidad de la superficie, formar un ensamblaje al poner el artículo entre dos capas de polvo de HA, poner el ensamblaje en un molde y comprimir al aplicar una carga, retirar el ensamblaje del molde y secar a temperatura elevada, y extraer la ciclohexanona residual con agua. Este procedimiento daba como resultado una capa de revestimiento de HA con un grosor de aproximadamente 94 μm que se adhería a la superficie y mostraba bioactividad en una prueba in vitro. Se menciona que son difíciles de conseguir capas más delgadas, mientras que los artículos de conformación compleja serían difíciles de revestir con este método de compresión. Así, este método no sería aplicable a un artículo fibroso. Además, esta publicación no describe o sugiere un método que comprenda aplicar en primer lugar una capa de un polímero de revestimiento sobre fibras y tratar a continuación con una suspensión de partículas biocerámicas en un disolvente para dicho polímero de revestimiento sin aplicar carga mecánica.

Básicamente, con los métodos divulgados en la presente, se proporciona un artículo basado en fibras que tiene un revestimiento biocerámico, comprendiendo el artículo fibras con una capa de revestimiento que tiene partículas cerámicas expuestas adheridas a él, y artículo que se puede usar como (un componente de) un implante sobre el que puede crecer tejido óseo. El artículo se puede usar en un implante médico, especialmente un implante ortopédico para el uso en cirugía ortopédica relativa al sistema musculoesquelético, que proporcione forma, estabilidad y movimiento del cuerpo. Este sistema está constituido por los huesos del cuerpo (el esqueleto), los músculos, el cartílago, los tendones, los ligamentos, las articulaciones y otro tejido conectivo (el tejido que soporta y une entre sí los tejidos y los órganos). Las funciones primarias del sistema musculoesquelético incluyen soportar el cuerpo, permitir el movimiento y proteger los órganos vitales. Las articulaciones y los tejidos musculoesqueléticos del cuerpo humano pueden estar sometidos a lesión traumática, enfermedad y procesos degenerativos que a lo largo de un período pueden conducir al deterioro o el fallo de una articulación provocando dolor intenso o inmovilidad. Generalmente, la capacidad de una articulación para proporcionar un movimiento libre de dolor y soportar carga depende de la presencia de hueso, cartílago y tejidos musculoesqueléticos asociados sanos que proporcionen una articulación estable. En relación con la presente divulgación, cirugía ortopédica también se refiere a mantener el movimiento de las diversas articulaciones del cuerpo humano. Ejemplos de implantes ortopédicos incluyen anclajes, pernos y tornillos óseos, que se usan en la reparación de fracturas óseas o ligamentos y tendones desgarrados, o para asegurar al hueso implantes como ligamentos, tendones artificiales o dispositivos de sustitución de cartílago.

En una realización, el método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende una etapa de provisión de artículo fibroso que comprende fibras formadas por un polímero no biodegradable biocompatible; también denominado un polímero no bioerosionable o no reabsorbible. Fibras adecuadas se han elaborado generalmente a partir de un polímero termoplástico, del que la composición química puede variar ampliamente y las propiedades mecánicas, especialmente la resistencia y el módulo, están preferiblemente en intervalos compatibles con, o que se ajustan a los de, tejidos corporales como hueso y ligamentos. Polímeros termoplásticos biocompatibles que se usan en la elaboración de fibras incluyen polímeros semisintéticos y sintéticos. Polímeros biocompatibles semisintéticos o bioderivados incluyen materiales como derivados de proteínas

y polisacáridos, tales como celulosa. Polímeros biocompatibles sintéticos incluyen materiales como poli(met)acrilatos, poliolefinas, polímeros vinílicos, fluoropolímeros, poliésteres, poliamidas, polisulfonas, materiales poliacrílicos, poliacetales, poliimidias, policarbonatos, poliuretanos, incluyendo copolímeros, compuestos y sus combinaciones. Estos polímeros sintéticos se pueden basar en compuestos naturales como aminoácidos y/o monómeros sintéticos.

5 En una realización adicional, el polímero no biodegradable biocompatible se selecciona de poliolefinas, policetonas, poliamidas y poliésteres. Poliolefinas adecuadas incluyen polietilenos y polipropilenos, especialmente polímeros de alta masa molar tales como polietileno de masa molar ultraalta (UHMWPE). Poliamidas adecuadas incluyen poliamidas alifáticas, semiaromáticas y aromáticas, como poliamida 6, poliamida 66 y sus copolímeros, y poli(p-fenilentereftalamida). Poliésteres adecuados incluyen poliésteres alifáticos, semiaromáticos y aromáticos, como poli(ácido l-láctico) y sus copolímeros, poli(tereftalato de etileno) (PET), poli(tereftalato de trimetileno) (PTT), poli(naftalato de etileno) (PEN), poli(furanoato de etileno) (PEF) y copoliésteres aromáticos cristalinos líquidos. Las fibras de polímero se pueden elaborar usando diferentes procedimientos de hilado de fibras que son conocidos en la técnica; como hilado en solución e hilado en estado fundido, incluyendo técnicas especiales como hilado en gel o electrohilado.

10 15 En una realización del presente método, el artículo fibroso comprende fibras elaboradas a partir de un polímero, incluyendo un homopolímero y copolímeros, de polietileno. Clases de polietileno copolimérico pueden comprender uno o más de otros monómeros para modificar, p. ej., las características de procesamiento y las propiedades físicas, pero generalmente en una cantidad relativamente baja para conservar el carácter semicristalino de fibras hiladas y estiradas que proporcionan la resistencia mecánica deseada. En realizaciones referidas, el artículo fibroso consiste sustancialmente en polietileno de alta masa molar, como UHMWPE.

20 25 En otra realización del presente método, el artículo fibroso comprende fibras elaboradas a partir de un polímero, incluyendo un homopolímero y copolímeros, de poli(tereftalato de alquileo) como poli(tereftalato de etileno), a la vista de su perfil de propiedades y uso aprobado en aplicaciones médicas. Clases de PET copoliméricas pueden comprender uno o más de otros monómeros para modificar, p. ej., las características y las propiedades de procesamiento, pero generalmente en tal cantidad que se mantenga un carácter semicristalino de las fibras hiladas y estiradas. En realizaciones preferidas, el artículo fibroso consiste sustancialmente en poli(tereftalato de alquileo), como PET

30 35 En el presente método, el artículo fibroso puede consistir sustancialmente en dichas fibras, pero también puede comprender otros componentes. En el caso de que solo una parte del artículo esté formada por fibras, la parte que entrará en contacto con el hueso durante el uso en un implante médico comprende o consiste sustancialmente en dichas fibras. El artículo puede tener diversas construcciones de fibras diferentes, como construcciones retorcidas, tricotadas, trenzadas o tejidas. El artículo – o su parte fibrosa – tiene tal flexibilidad que permite que sea, por ejemplo, plegable, aplastable, escurrible, deformable, blando o elástico; para sufrir un cambio en la conformación durante, p. ej., la inserción en un túnel óseo y opcionalmente una deformación adicional para ajustarse mejor al túnel. En un aspecto de la presente divulgación, el artículo fibroso es un anclaje tisular flexible, como un componente de manguito y opcionalmente una sutura de los anclajes descritos en los documentos US8562647B2 o US2016/0144066A1, y el artículo comprende al menos construcciones de fibras trenzadas.

40 45 En una realización, el presente método comprende opcionalmente una etapa de limpieza del artículo que comprende fibras antes de la etapa de revestimiento, por ejemplo al aplicar al menos una etapa de enjuague a las fibras a fin de retirar cualesquiera compuestos potencialmente presentes que pudieran afectar negativamente a etapas posteriores del método o que no cumplieran los requisitos para los implantes médicos. La limpieza se puede realizar al enjuagar con una sola solución o disolvente, pero también con múltiples disolventes en etapas secuenciales, en donde cada etapa de enjuague posterior aplica un disolvente miscible con el disolvente de la etapa precedente. Se pueden usar así disolventes de polaridades diferentes, como una secuencia de etanol-isopropanol-hexano-isopropanol-etanol. Esta etapa de limpieza también puede implicar ultrasonidos. Un enjuague múltiple permite la retirada de compuestos potencialmente presentes de diferentes solubilidades. El experto puede seleccionar disolventes de limpieza adecuados, dependiendo de la situación. En una realización, el enjuague final se realiza con etanol al 96%.

50 55 En una realización, el presente método comprende opcionalmente una etapa de pretratamiento del artículo con un líquido de prehumedecimiento, que puede ser un disolvente o un no disolvente para el polímero de revestimiento que se aplicará posteriormente. Este pretratamiento se puede realizar al sumergir el artículo en el líquido de prehumedecimiento, preferiblemente seguido por la retirada del líquido de la superficie y opcionalmente la región externa del artículo, por ejemplo al evaporar líquido durante un corto período o al secar la superficie del artículo con material absorbente de líquido. La siguiente etapa de revestimiento con polímero de revestimiento se realizará sobre el artículo prehumedecido así obtenido. Esta etapa de prehumedecimiento en el presente método limita o evita la penetración del polímero de revestimiento a través del artículo fibroso, dando como resultado un artículo en el que el polímero de revestimiento está presente principalmente sobre la superficie y opcionalmente en una región exterior del artículo fibroso. Una de sus ventajas es que el artículo fibroso revestido que se obtiene con el método retiene mucha de su flexibilidad original. Los compuestos adecuados para el uso como este líquido de prehumedecimiento tienen suficiente afinidad con el polímero fibroso y el artículo fibroso para penetrar y permanecer entre las fibras del artículo. Preferiblemente, el líquido de prehumedecimiento es un no disolvente para el polímero fibroso de modo que no se

deteriores las propiedades mecánicas de las fibras del artículo. El líquido de prehumedecimiento puede ser el mismo que o diferente del disolvente para el polímero de revestimiento de la etapa de revestimiento posterior.

5 El método según la presente divulgación comprende además una etapa de revestimiento de al menos las fibras que entrarán en contacto con hueso durante el uso como un implante con una solución o dispersión de un polímero de revestimiento.

10 En una realización, el método aplica una dispersión de polímero de revestimiento, que comprende partículas de polímero finamente divididas en un no disolvente para el polímero, opcionalmente preparada con un emulsionante o tensioactivo que sea biocompatible. Preferiblemente, el no disolvente es una mezcla acuosa o agua. El experto en la técnica será capaz de seleccionar no disolventes y adyuvantes de dispersión adecuados para un polímero de revestimiento dado, o de seleccionar una dispersión disponible comercialmente que sea adecuada para el uso en el presente método basándose en las presentes divulgaciones y su conocimiento general, opcionalmente apoyado por bibliografía y/o experimentos.

15 En otra realización, se usa una solución de polímero de revestimiento para revestir las fibras, solución que se elabora con un disolvente en el que el polímero se puede disolver sustancialmente, o preferiblemente homogéneamente. El experto en la técnica será capaz de seleccionar un disolvente adecuado para un polímero de revestimiento dado basándose en su conocimiento general, opcionalmente apoyado por experimentos y/o bibliografía; por ejemplo sobre 20 en parámetros de solubilidad de los disolventes y polímeros, como the "Polymer Handbook" de Brandrup and Immergut, Eds.. El experto también está al tanto de los efectos de la masa molar del polímero sobre la solubilidad. Para un llamado buen disolvente para un polímero, las interacciones entre la cadena de polímero y las moléculas de disolvente son energéticamente favorables, y la diferencia entre los parámetros de solubilidad del polímero y el disolvente es pequeña. Un disolvente para un polímero puede disolver el polímero, por ejemplo asistido por agitación 25 o ultrasonidos, y opcionalmente al aplicar calor. El disolvente para el polímero de revestimiento preferiblemente no es un buen disolvente, o incluso es un no disolvente para el polímero fibroso, de modo que no deteriore las propiedades de la fibra. La concentración de polímero de revestimiento en la solución no es crítica y se puede elegir dependiendo de la solubilidad y el grosor deseado de la capa de revestimiento. Generalmente, la concentración estará en el intervalo 0,1-10% en masa de polímero de revestimiento en disolvente. La solución contiene, p. ej., al menos 0,2, 0,5 o 1% en masa, y como mucho 8, 6, 4, 3 o 2% en masa de polímero de revestimiento.

30 En el presente método, la etapa de revestimiento de las fibras con polímero de revestimiento se puede realizar de diferentes modos. Basándose en la divulgación del método y los experimentos de la presente, el experto será capaz de seleccionar un método y condiciones adecuados para aplicar una capa de polímero de revestimiento; dependiendo 35 además de si se aplica una dispersión o solución de polímero de revestimiento, y del disolvente usado. Métodos de revestimiento adecuados incluyen revestimiento por inmersión y revestimiento por pulverización.

40 En una realización, la etapa de revestimiento de las fibras se realiza en condiciones ambientales. El revestimiento también se puede realizar a temperaturas superiores, dependiendo de la volatilidad del no disolvente de la dispersión o el disolvente de la solución usado. Después de aplicar la solución o dispersión de polímero de revestimiento, el (no) disolvente se retira sustancialmente mediante evaporación, si se desea a temperatura elevada para acortar el tiempo; para dar como resultado una capa de polímero de revestimiento sobre las fibras. En vista de las etapas posteriores del método, el disolvente no necesita retirarse completamente en esta fase, sino que se prefiere una capa superficial 45 no pegajosa para evitar que las fibras tratadas se adhieran sustancialmente entre sí.

50 En el presente método, la etapa de revestimiento de las fibras da como resultado fibras con una capa de polímero de revestimiento, teniendo la capa un grosor que sea suficiente para recibir y embeber parcialmente las partículas biocerámicas en una etapa posterior y generalmente dependerá de los tamaños de partícula. Por ejemplo, el grosor de la capa de polímero de revestimiento puede ser aproximadamente la mitad del tamaño de las partículas (tomado como su valor d50, véase posteriormente en la presente); de modo que las partículas parcialmente embebidas puedan sobresalir de la capa. En una realización del método, la etapa de revestimiento de las fibras da como resultado fibras que tienen una capa de polímero de revestimiento de al menos 0,05 μm de grosor. En realizaciones adicionales, el grosor de la capa es al menos 0,01, 0,05, 0,1, 0,2, 0,3, 0,4, 0,6, 0,8 o 1 μm ; mientras que el grosor de la capa generalmente no necesita ser mayor de 50, 40, 40, 20, 10, 5 o 2 μm . Una capa de revestimiento relativamente delgada 55 tendrá poco efecto sobre propiedades como la flexibilidad de la construcción fibrosa del artículo.

60 El grosor de la capa de polímero de revestimiento que se aplica, en otras palabras la cantidad de polímero de revestimiento, también se puede definir por el incremento de masa relativo del artículo después del revestimiento. En realizaciones del presente método, el incremento de masa durante el revestimiento de las fibras del artículo con polímero de revestimiento es al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5% en masa, y como mucho aproximadamente 3, 2,5 o 2% en masa.

65 Un polímero de revestimiento adecuado para el uso en esta etapa de revestimiento del presente método es biocompatible y compatible con el polímero del que están formadas las fibras, y preferiblemente muestra buena adherencia a la fibra. El polímero de revestimiento es preferiblemente no biodegradable, y puede ser un homopolímero, un copolímero (aleatorio) o un copolímero de bloques. El polímero de revestimiento puede ser termoestable o

termoplástico, con la condición de que se pueda hinchar o reblandecer después del revestimiento durante la etapa de tratamiento para dar como resultado una imbibición parcial de partículas biocerámicas. El experto en la técnica pertinente será capaz de seleccionar un polímero de revestimiento adecuado basándose en las directrices proporcionadas en esta divulgación en combinación con el conocimiento general. Por ejemplo, combinaciones adecuadas de polímero de las fibras y polímero de revestimiento pueden incluir combinaciones de polímeros biocompatibles y no biodegradables tales como UHMWPE con polietilenos menos cristalinos o de punto de fusión inferior como LDPE; poliamida 66 con copoliamidas o poliuretanos; y PET con copoliésteres o poliuretanos.

En una realización del método, las fibras están formadas por una poliamida o un poliéster y el polímero de revestimiento es un poliuretano. En una realización adicional, las fibras están formadas por PET y el polímero de revestimiento es un poliuretano.

En otras realizaciones del presente método, el polímero de revestimiento aplicado es un copolímero de bloques termoplástico. Los copolímeros de bloques (o segmentados) son polímeros que comprenden bloques (también llamados segmentos) de polímeros (incluyendo oligómeros) que son químicamente distintos, y que típicamente muestran diferentes propiedades térmicas y mecánicas y diferentes solubilidades. A menudo, se indica que los bloques en un copolímero de bloques que comprende dos (o más) tipos de bloques son bloques de polímero 'duros' y 'blandos', dando como resultado estos bloques diferentes una separación de microfases. El bloque duro en un copolímero de bloques comprende típicamente un polímero semicristalino o amorfo rígido o de alto módulo, con –respectivamente– una temperatura de fusión (T_m) o una temperatura de transición vítrea (T_g) mayor que la temperatura de uso, de, p. ej., aproximadamente 35°C. El bloque blando en el copolímero de bloques comprende a menudo un polímero amorfo flexible con una T_g menor de 35°C, preferiblemente menor de 0°C. Parámetros térmicos como T_m y T_g se determinan generalmente sobre muestras secas; usando técnicas muy conocidas como DSC o DMA. En estos copolímeros de bloques separados en fases, los segmentos duros funcionan como reticulaciones físicas para los segmentos blandos flexibles, dando como resultado materiales que tienen propiedades que pueden variar desde bastante firmes hasta flexibles y elásticos, dependiendo de la relación de segmentos duros a blandos. Cuando este copolímero de bloques se calienta por encima del punto de reblandecimiento de los bloques duros, se convertirá en un fluido viscoso y se puede procesar en un artículo de conformación deseada y se solidificará al enfriar. Estos copolímeros de bloques termoplásticos que muestran flexibilidad o carácter elastómero se denominan generalmente elastómeros termoplásticos o TPEs.

En una realización, el polímero de revestimiento usado en el presente método es un material de TPE. El TPE comprende bloques duros y blandos, en donde el bloque duro comprende un polímero elegido del grupo que consiste en poliésteres, poliamidas, poliestirenos, poliacrilatos, poliuretanos y poliolefinas; y el bloque blando comprende un polímero elegido del grupo que consiste en poliéteres, poliésteres, poliacrilatos, poliolefinas y polisiloxanos. Se entiende en la presente que estos polímeros para los bloques incluyen oligómeros, homopolímeros y copolímeros, y se considera que los poliésteres incluyen policarbonatos. Ejemplos de copolímeros de bloques de TPE son ésteres de copoliéster, ésteres de copoliéter y ésteres de copolicarbonato, en donde los bloques duros se basan típicamente en poliésteres semiaromáticos como poli(tereftalato de butileno) (PBT); copoliesteramidas y copolieteramidas; copolímeros de bloques de etileno-propileno; copolímeros de bloques de estireno-etileno-butadieno (SEBS); copolímeros de bloques de estireno-isobutileno (SIBS); y poliuretanos que comprenden bloques duros basados en diisocianatos y extendedores de cadena, y bloques blandos de poliéster, poliéter o polisiloxano.

En realizaciones adicionales de las presentes invenciones, un poliuretano, más específicamente un copolímero de bloques de poliuretano o TPE, se aplica como polímero de revestimiento. El término poliuretano indica una familia de polímeros que incluyen básicamente tres componentes principales; que son un polioliol o macroglicol, un diisocianato y un extendedor de cadena. Los poliuretanos tienen un esqueleto que incluye grupos uretano y opcionalmente también algunos grupos urea en las unidades repetitivas del esqueleto polimérico, resultantes de la reacción de un diisocianato con un diol y opcionalmente una diamina como extendedor de cadena. Diisocianatos adecuados incluyen compuestos aromáticos y alifáticos o cicloalifáticos. Típicamente, los extendedores de cadena son compuestos alifáticos de baja masa molar, que tienen dos o más grupos hidroxilo o amina. Los extendedores de cadena bifuncionales dan como resultado polímeros termoplásticos lineales, mientras que los extendedores de cadena multifuncionales conducen a productos termoestables reticulados. Cuando se usa además un polioliol como diol, resulta un copolímero de bloques o TPE, con el polioliol como bloque blando y bloques duros formados por las unidades repetitivas de uretano (y opcionalmente urea). Generalmente, copolímeros de bloques de poliuretano conocidos y métodos para preparar estos copolímeros se describen, entre otros, en los documentos US4739013, US4810749, US5133742 y US5229431.

En realizaciones del presente método, se usa un TPE de poliuretano (también denominado TPU) como polímero de revestimiento, que comprende como bloque blando un poliesterdiol alifático, un polieterdiol alifático o un polisiloxanodiol. Como para los extendedores de cadena, también se pueden usar bloques blandos aminofuncionales, dando como resultado enlaces urea adicionales. Está probada la biocompatibilidad y la falta de biodegradabilidad (o bioestabilidad) de los copolímeros de bloques de poliuretano en el cuerpo humano. Las propiedades mecánicas y otras de un copolímero de bloques de poliuretano se pueden ajustar al variar las composiciones químicas y/o la masa molar de los bloques. Los bloques duros de un copolímero de bloques para el uso en el método de la invención, incluyendo TPE de poliuretano, pueden tener una masa molar de aproximadamente 160 a 10.000 Da, y más preferiblemente aproximadamente de 200 a 2.000 Da. Típicamente, la masa molar de los segmentos blandos puede

ser aproximadamente de 200 a 100.000 Da, y preferiblemente aproximadamente de 400 a 9000 Da. La relación de bloques blandos a duros se puede elegir para dar como resultado cierta rigidez o dureza del polímero. Típicamente, la dureza durométrica del poliuretano según se mide con la prueba de Shore usando las escalas A o D puede ser de 40 ShA, o al menos 50 o 60 ShA, y hasta 80 o 75 ShD, representando generalmente un intervalo del módulo de flexión de aproximadamente 10 a 2000 MPa.

En realizaciones adicionales del presente método, el TPE de poliuretano comprende un poliéter alifático o un poliéster alifático como bloque blando, más específicamente un policarbonato alifático. Poliéteres adecuados incluyen poli(óxido de propileno)dioles, poli(óxido de tetrametileno)dioles, y sus copolímeros. Poliésteres alifáticos adecuados están formados generalmente por al menos un ácido dicarboxílico alifático y al menos un diol alifático, componentes que se eligen preferiblemente de modo que se forme un oligómero o polímero esencialmente amorfo que tenga una Tg menor de 10, 0 o -10°C. Los policarbonatodioles alifáticos se basan en dioles alifáticos similares a los usados para otros poliesterdies, y se pueden sintetizar a través de diferentes rutas como se sabe en la especialidad. Un ejemplo adecuado es un poli(carbonato de hexametileno)diol. Típicamente, los bloques duros en estos TPEs de poliuretano se basan en un diisocianato aromático como diisocianato de tolueno, y un diol alifático de baja masa molar como 1,4-butanodiol. Un policarbonatouretano o TPU se puede usar adecuadamente para aplicaciones biomédicas, en vista de su flexibilidad, resistencia, bioestabilidad, biocompatibilidad y resistencia al desgaste. Ejemplos disponibles comercialmente de estos polímeros incluyen los productos Bionate® PCU (DSM Biomedical BV).

En una realización, el polímero de revestimiento usado en el método puede ser una combinación de dos o más polímeros y puede comprender además uno o más aditivos habituales que estén permitidos para el uso buscado del artículo elaborado. Ejemplos de aditivos son antioxidantes, adyuvantes del procesamiento, lubricantes, tensioactivos, agentes antiestáticos, colorantes, agentes radiopacos y cargas. Los aditivos pueden estar presentes en las cantidades típicamente eficaces que se conocen en la especialidad, tales como 0,01-5% en masa basado en la cantidad del polímero, preferiblemente 0,01-1% en masa. En otra realización, el polímero de revestimiento consiste sustancialmente en polímero, y sustancialmente no contiene aditivos.

El método según la presente divulgación comprende además una etapa de tratamiento de las fibras revestidas con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas de un tamaño de partícula 0,01-10 µm en un disolvente de tratamiento que comprende un disolvente para el polímero de revestimiento en al menos una etapa. Esta etapa se refiere a un tratamiento superficial de la capa de polímero de revestimiento con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas en un disolvente de tratamiento. Partículas cerámicas bioactivas adecuadas para el uso en los presentes métodos incluyen todos los materiales inorgánicos que muestren la capacidad de unión directa a hueso vivo, por ejemplo mediante la formación de apatito similar a hueso biológicamente activo a través de una reacción química de la superficie de las partículas con líquido corporal circundante. Ejemplos de materiales adecuados incluyen diversos fosfatos cálcicos y el llamado vidrio bioactivo o biovidrio. Barrère y cols. describen en Int. J. Nanomedicine 2006:1(3), 317-332 diversos tipos adecuados de fosfatos cálcicos, como anhidrato de fosfato dicálcico (CaHPO₄; DCPA), dihidrato de fosfato dicálcico (CaHPO₄·2H₂O; DCPD), fosfato octacálcico (Ca₈(HPO₄)₂·5H₂O; OCP), fosfato tricálcico (Ca₃(PO₄)₂; TCP) e hidroxiapatito (Ca₁₀(PO₄)₆(OH)₂; HA). También se pueden aplicar combinaciones de diferentes tipos, o incluso muestran ventajas; como ciertas mezclas de HA y TCP. Las partículas cerámicas pueden comprender, además de sus constituyentes principales, cantidades pequeñas o vestigiales de otros elementos o iones (inorgánicos), como Na, Mg, Fe, Zn, Ti, Ag, Cu o -SO₄, o -CO₃, que pueden mejorar propiedades específicas de las partículas. El vidrio bioactivo o biovidrio, que también se usa como marca comercial (Bioglass), se refiere a óxidos orgánicos mixtos que tienen una película de vidrio reactiva superficialmente compatible con los tejidos; y se puede usar como un revestimiento superficial en algunos tipos de implantes médicos o dentales. Está indicado que la clase Bioglass® 45S5, por ejemplo, es un vidrio compuesto por 45% en masa de SiO₂, 24,5% en masa de CaO, 24,5% en masa de Na₂O y 6,0% en masa de P₂O₅. La alta relación de calcio a fósforo en este material promovería la formación de cristales de apatito; los iones calcio y sílice pueden actuar como núcleos de cristalización. Los vidrios son sólidos amorfos no cristalinos que comúnmente están compuestos por materiales basados en sílice con menor cantidad de otros elementos inorgánicos.

En una realización, las partículas cerámicas bioactivas tienen un tamaño de partícula en el intervalo 0,01 - 10 µm. El tamaño de partícula y la distribución de tamaños se pueden medir con SEM o microscopía óptica, o con técnicas de difracción de luz (laser). Dentro de la presente divulgación, el valor de d₅₀ que se mide con difracción de luz según ISO 13320:2009, p. ej. con un Malvern Mastersizer 2000, se define como el tamaño de partícula de las partículas biocerámicas. El tamaño de partícula no parece ser específicamente crítico, pero una dispersión de partículas relativamente pequeñas en un disolvente relativamente poco viscoso es más fácil de elaborar y mostrará una mejor estabilidad que la de partículas de, por ejemplo, intervalo de microtamaño. Aunque se ha mencionado en la bibliografía que las partículas mayores son más eficaces para interactuar con líquido corporal y células, el presente método proporciona un artículo bioactivo con partículas menores de 10 µm. En otras realizaciones del presente método, se usan partículas cerámicas que tienen un tamaño de al menos 50, 100, 200, 300, 400 o 500 nm. Realizaciones adicionales del método usan partículas cerámicas que tienen un tamaño de como mucho 8, 7, 6, 5, 4, 3, 2 µm, o como mucho 1 µm.

El método comprende un tratamiento superficial de la capa de polímero de revestimiento con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas en un disolvente de tratamiento que comprende un disolvente para el polímero de

revestimiento. El experto en la técnica será capaz de seleccionar un disolvente adecuado para un polímero de revestimiento dado basándose en este conocimiento general, opcionalmente apoyado por bibliografía; por ejemplo sobre parámetros de solubilidad de disolventes y polímeros, como the "Polymer Handbook" de Brandrup and Immergut, Eds.. Para un llamado buen disolvente para un polímero, las interacciones entre la cadena de polímero y las moléculas de disolvente son energéticamente favorables, y la diferencia entre el parámetro de solubilidad del polímero y el disolvente es pequeña. Un disolvente para un polímero de revestimiento puede disolver sustancialmente el polímero, opcionalmente al aplicar calor. La solubilidad o concentración máxima de polímero de revestimiento en este disolvente de tratamiento no necesita ser alta; que se pueda disolver un poco de % en masa ya representa un disolvente para el polímero de revestimiento. El disolvente de tratamiento puede ser un solo disolvente o una mezcla de disolventes, incluyendo buenos disolventes para el polímero de revestimiento, disolventes menos buenos para el polímero y no disolventes para el polímero, por razones que se analizan adicionalmente posteriormente en la presente. El disolvente de tratamiento puede ser igual o diferente del disolvente usado para elaborar una solución del polímero de revestimiento.

15 En una realización del método, el disolvente de tratamiento consiste sustancialmente o completamente en un disolvente para el polímero de revestimiento. Esto permite un procedimiento relativamente simple y tiempos de contacto cortos de la dispersión de partículas con la capa de polímero de revestimiento para modificar eficazmente la superficie.

20 En otra realización, el disolvente de tratamiento comprende un disolvente para el polímero de revestimiento y un no disolvente para el polímero de revestimiento, en donde los disolventes son miscibles. Se observó que un buen disolvente para el polímero puede, además de hinchar una capa superficial, también solubilizar la capa; lo que puede dar como resultado una retirada parcial del polímero revestido, o partículas cerámicas que estén completamente encerradas o embebidas por polímero de revestimiento. Se ha encontrado sorprendentemente que variar la composición de esta mezcla de disolventes de tratamiento proporciona al experto una herramienta para influir en el grado de imbibición de las partículas cerámicas en la capa de polímero de revestimiento sobre las fibras; para dar como resultado preferiblemente partículas que estén parcialmente embebidas en polímero de revestimiento para una buena adherencia a las fibras, mientras que no estén totalmente cubiertas con una película de polímero y así estén expuestas directamente con parte de su superficie al ambiente y sean accesibles para la interacción con líquido corporal después de la implantación. El experto puede encontrar una combinación de disolventes apropiada para el disolvente de tratamiento y un polímero de revestimiento seleccionado, basándose en su conocimiento y con algún trabajo experimental. Preferiblemente, el no disolvente tiene un punto de ebullición inferior, esto es un grado de evaporación superior, que el disolvente para el polímero de revestimiento. Sin querer limitarse por un teoría, los inventores razonan que durante la evaporación del no disolvente una cantidad relativamente pequeña de disolvente para el polímero de revestimiento permanece en la superficie, lo que da como resultado una capa superficial hinchada y las partículas se hunden parcialmente en y se embeben parcialmente en la superficie del polímero de revestimiento hinchada con disolvente. A este respecto, se apunta que una mezcla de disolventes de tratamiento que no sea un disolvente para el polímero como tal solo dará como resultado partículas que estén embebidas si se forma una composición de disolvente que sea capaz de hinchar la superficie del polímero de revestimiento durante el procedimiento en la superficie de las fibras revestidas, p. ej. mediante la evaporación del no disolvente de la composición. Usar una dispersión en un no disolvente para el polímero de revestimiento puede sin la imbibición dar como resultado todavía partículas que estén físicamente atrapadas entre los filamentos de la construcción fibrosa, pero sin estar adheridas a las fibras. El disolvente de tratamiento puede comprender un disolvente y un no disolvente para el polímero de revestimiento en intervalos muy variables, como 98-2% en volumen de disolvente para el polímero de revestimiento, o como mucho 90, 80, 70, 60, 50, 40, 30, 20, 10, 5 o como mucho 2% en volumen de disolvente para el polímero de revestimiento, basado en la masa total de disolvente de tratamiento.

En realizaciones del método, por ejemplo, en las que el polímero de revestimiento es un poliuretano, o un copolímero de bloques de poliuretano, el disolvente de tratamiento comprende como disolventes para el polímero de revestimiento compuestos como tetrahidrofurano (THF), metiltetrahidrofurano (m-THF), dimetilformamida (DMF), dimetilacetamida (DMAc), dimetilsulfóxido (DMSO), dioxano, dioxolano, o sus mezclas. No disolventes adecuados para el uso en el disolvente de tratamiento incluyen por ejemplo alcoholes alifáticos inferiores como etanol, ésteres alifáticos, éteres alifáticos y alcanos y alquenos inferiores. Según se indica anteriormente, el no disolvente puede evaporarse preferentemente de una mezcla formando el disolvente de tratamiento durante el método. En realizaciones del método, el primer disolvente consiste sustancialmente en disolvente y opcionalmente no disolvente para el polímero.

En realizaciones del método, la dispersión de partículas en un disolvente de tratamiento comprende 1-25% en masa de partículas cerámicas bioactivas. Se encontró que una concentración relativamente alta de partículas en la dispersión puede dar como resultado una alta cobertura superficial, pero puede tener desventajas de alta viscosidad, inestabilidad de la dispersión o revestimiento y cobertura superficial no homogéneos. Por lo tanto, se prefiere el uso de dispersiones que comprenden como mucho 22, 20, 18, 16, 14, 12 o 10% en masa de partículas cerámicas. Como las concentraciones de partículas muy bajas dan como resultado baja cobertura superficial, la dispersión usada comprende preferiblemente al menos 2, 3 o 5% en masa de partículas cerámicas.

65 En realizaciones del presente método, una dispersión de partículas cerámicas bioactivas en un disolvente de tratamiento se elabora usando medios conocidos. Por ejemplo, una dispersión se elabora usando medios de agitación

mecánicos, tal como al aplicar agitación a alta velocidad y/o alta cizalladura y opcionalmente ultrasonidos; preferiblemente la dispersión está sustancialmente libre de aditivos como adyuvantes de dispersión o tensioactivos. Esto tiene la ventaja de que el artículo fibroso elaborado tampoco comprenderá estos aditivos, aunque la dispersión puede mostrar sedimentación provocada por la diferencia de densidad de las partículas cerámicas y el disolvente de tratamiento. Por esta última razón, la dispersión típicamente se está agitando hasta poco antes de usar la dispersión para tratar las fibras revestidas.

En otra realización del presente método, una dispersión de partículas cerámicas bioactivas en un disolvente de tratamiento se elabora por medios mecánicos, por ejemplo al aplicar agitación a alta velocidad y/o alta cizalladura y opcionalmente ultrasonidos, con adición de cantidades eficaces de aditivos biocompatibles como adyuvantes de dispersión o tensioactivos para dispersar mejor las partículas y para estabilizar la dispersión así elaborada.

En realizaciones adicionales, se aplican ultrasonidos antes y/o durante la elaboración de la dispersión de partículas cerámicas para ayudar a la desagregación de agregados de partículas posiblemente presentes y su dispersión en el disolvente de tratamiento.

El método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende además tratar las fibras revestidas con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas en un disolvente de tratamiento en al menos una etapa. Se pueden aplicar en el presente método diferentes modos de tratamiento de las fibras revestidas, que implican poner en contacto la superficie de las fibras revestidas con la dispersión de partículas durante un tiempo relativamente corto. Basándose en la divulgación del método y los experimentos de la presente, el experto será capaz de seleccionar un método y condiciones adecuados que den como resultado partículas que estén embebidas parcialmente en la capa de polímero de revestimiento; dependiendo además del tipo de polímero de revestimiento y el disolvente de tratamiento usados. Métodos de tratamiento adecuados incluyen revestimiento por inmersión y revestimiento por pulverización para poner en contacto las fibras revestidas con la dispersión. Estos métodos de revestimiento permiten aplicar una capa delgada de la dispersión sobre la superficie de un artículo de conformación compleja como un artículo fibroso en un tiempo corto, opcionalmente usando múltiples etapas de revestimiento con secado intermedio, y con un tiempo de contacto controlable del polímero de revestimiento y la dispersión, antes de retirar el exceso de dispersión y/o retirar al menos parte del disolvente de tratamiento, p. ej. al secar/evaporar y/o al enjuagar con un disolvente de enjuague. El tratamiento se puede realizar en condiciones ambientales, pero por ejemplo la temperatura también se puede incrementar, p. ej. para acortar los tiempos de contacto y secado posterior.

En una realización del método, el tratamiento se realiza al revestir por inmersión el artículo fibroso que comprende fibras revestidas con la dispersión de material biocerámico en al menos una etapa. Para evitar que las partículas se embeban totalmente en el polímero de revestimiento, preferiblemente el tiempo de tratamiento se mantiene corto. Un tiempo adecuado para una etapa de revestimiento por inmersión, esto es el tiempo que el artículo está sumergido en la dispersión, incluye períodos de 1-20 s. Al aplicar múltiples etapas cortas de revestimiento por inmersión, posiblemente parece controlarse mejor la cobertura de la superficie con partículas cerámicas, en lugar de pretender obtener una cierta cobertura en una etapa. Por lo tanto, en realizaciones preferidas, el método comprende al menos 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 o 10 etapas de revestimiento por inmersión, usando opcionalmente períodos de secado intermedios para retirar al menos parte del disolvente de tratamiento. Un período de secado puede variar de 1 a 10 min., dependiendo de las condiciones y la volatilidad del disolvente de tratamiento (o los disolventes contenidos en el mismo). Temperaturas adecuadas para el revestimiento y el secado están en el intervalo de 10 a 150°C, dependiendo entre otras cosas de la temperatura de reblandecimiento de las fibras del artículo; y típicamente es aproximadamente 40-60°C, opcionalmente en combinación con presión reducida y/o un flujo de gas inerte, como nitrógeno.

En realizaciones adicionales, el tratamiento con dispersión de partículas biocerámicas se puede realizar en múltiples etapas, aplicando diferentes dispersiones; esto es dispersiones que comprenden diferentes partículas biocerámicas. Las partículas pueden diferir, por ejemplo, en su composición química y/o en el tamaño de partícula. En caso de que se usen partículas biocerámicas de diferente tamaño, la dispersión que tiene las partículas más grandes se usa preferiblemente en primer lugar, y las partículas más pequeñas se usan en una última etapa de tratamiento. Este enfoque de múltiples etapas puede dar como resultado una cobertura superficial más eficaz, mientras que también da como resultado que se expongan sobre la superficie partículas menores.

En realizaciones en las que se usa revestimiento por pulverización, la aplicación de múltiples capas delgadas preferiblemente con secado intermedio también puede ser ventajosa sobre la aplicación de una capa de revestimiento gruesa, por razones similares a las mencionadas anteriormente para el revestimiento por inmersión. La cantidad de partículas biocerámicas en la capa de polímero de revestimiento que resulta de la etapa de tratamiento puede estar definida por el incremento de masa relativo del artículo revestido después del tratamiento. En realizaciones del presente método, el incremento de masa del artículo fibroso revestido tras el tratamiento con la dispersión de material biocerámico, después de retirar el disolvente de tratamiento, es al menos aproximadamente 0,1, 0,2, 0,3, 0,4 o 0,5% en masa, y como mucho aproximadamente 20, 17, 15, 12, 10, 7, 5, 4, 3, 2,5 o 2% en masa.

El método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende además una etapa de retirar sustancialmente el disolvente de tratamiento. En realizaciones del método,

este se realiza al evaporar o secar. Las condiciones de secado dependen de las volatilidades de los componentes que se van a retirar, y el experto puede determinar las condiciones adecuadas. El secado se puede realizar en condiciones ambientales, pero también a temperaturas elevadas, bajo presión reducida y/o al aplicar un flujo de gas inerte.

5 En otras realizaciones, el método puede comprender alternativamente (u opcionalmente) una etapa de enjuague de las fibras revestidas y tratadas con un disolvente de enjuague que es un no disolvente para el polímero. Esta etapa de enjuague pretende retirar completamente disolvente de tratamiento residual y otros compuestos posibles, para elaborar un artículo que cumpla los requisitos de los implantes médicos. El tratamiento de las fibras modificadas con no disolvente para el polímero de revestimiento también puede estabilizar adicionalmente la morfología obtenida, ya
10 que la capa superficial del polímero de revestimiento ya no es hinchada por disolvente. El enjuague se puede realizar con un solo disolvente de enjuague, pero también con múltiples disolventes de enjuague en etapas secuenciales, en donde el primer disolvente de enjuague aplicado es miscible con el disolvente de tratamiento, cada enjuague posterior aplica un disolvente de enjuague miscible con el disolvente de enjuague precedente. Un disolvente de enjuague puede consistir en un solo disolvente pero también puede comprender una mezcla de compuestos. Se puede usar así un
15 disolvente de enjuague de diferentes polaridades, como una secuencia etanol-isopropanol-hexano-isopropanol-etanol. Este enjuague múltiple permite la retirada de compuestos presentes potencialmente de diferentes solubilidades. El experto puede seleccionar disolventes de enjuague adecuados, incluyendo no disolventes para el polímero según se describe anteriormente, dependiendo de la situación. En una realización, el enjuague final se realiza con etanol al 96%.

20 El método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico da como resultado partículas cerámicas bioactivas presentes en la superficie de fibras revestidas del artículo, partículas que están parcialmente embebidas en polímero de dicho revestimiento. Además, el método no deteriora, o solo afecta ligeramente a, las propiedades mecánicas del artículo fibroso. Las partículas parcialmente embebidas resultantes se
25 adhieren apropiadamente a la superficie, y sin embargo están expuestas en la superficie; esto es, son accesibles para la interacción directa con su ambiente, especialmente con líquido o tejido corporal después de la implantación. Indicado de otro modo, las partículas cerámicas no están cubiertas por una capa de polímero delgada que evitaría esta interacción directa. Por otra parte, se encuentra que el artículo fibroso que muestra propiedades osteoconductoras elaborado con el presente método muestra buena resistencia a la extracción de la espuma ósea, por ejemplo cuando
30 se usa como componente de un manguito de un anclaje blando basado en PET, y muestra actividad biológica en experimentos in vitro e in vivo.

35 En otras realizaciones, por lo tanto, la presente divulgación proporciona un artículo fibroso osteoconductor para el uso como un implante ortopédico o un componente del mismo, según es obtenible mediante o según se obtiene mediante el método que se describe en la presente. Este artículo fibroso osteoconductor muestra propiedades como las descritas anteriormente en la presente para el método de elaboración del artículo, incluyendo cualquier combinación de particularidades; a menos que esta combinación sea físicamente imposible.

40 Según una realización adicional, se proporciona un artículo fibroso osteoconductor para el uso como (un componente de) un implante ortopédico, artículo que comprende fibras de polímero no biodegradable biocompatible, fibras que tienen una capa de revestimiento que comprende un polímero de revestimiento y partículas cerámicas bioactivas de tamaño de partícula de 0,01-10 μm , partículas que están parcialmente embebidas en el polímero de revestimiento. El artículo fibroso comprende partículas bioactivas que se adhieren a la superficie que son accesibles para la interacción
45 con tejido o líquido circundante cuando se use como un implante. Este artículo fibroso osteoconductor muestra todas las propiedades que se describen anteriormente en la presente para el método de elaboración del artículo, incluyendo cualquier combinación de particularidades; a menos que esta combinación sea físicamente imposible.

50 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso del artículo fibroso osteoconductor que es obtenible mediante o que se obtiene mediante el método que se describe en la presente como un componente de un implante médico o como un implante médico.

55 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso como un componente de un implante médico o como un implante médico de un artículo fibroso osteoconductor que comprende fibras de polímero no biodegradable biocompatible, fibras que tienen una capa de revestimiento que comprende un polímero de revestimiento y partículas cerámicas bioactivas de tamaño de partícula de 0,01-10 μm , partículas que están parcialmente embebidas en el polímero de revestimiento.

60 En otra realización, la presente divulgación se refiere a un método para elaborar un implante médico, en donde el artículo fibroso osteoconductor que es obtenible mediante o que se obtiene mediante el método que se describe en la presente se usa como un componente del implante médico.

65 En otra realización, la presente divulgación se refiere al uso de un artículo fibroso osteoconductor que comprende fibras de polímero no biodegradable biocompatible, fibras que tienen una capa de revestimiento que comprende un polímero de revestimiento y partículas cerámicas bioactivas de tamaño de partícula de 0,01-10 μm , partículas que están parcialmente embebidas en el polímero de revestimiento que se usa como un componente del implante médico.

En otra realización, la presente divulgación se refiere a un implante médico que comprende el artículo fibroso osteoconductor que es obtenible mediante o que se obtiene mediante el método que se describe en la presente.

5 Ejemplos de un implante médico incluyen implantes ortopédicos de alta resistencia permanentes para reparar fracturas óseas o ligamentos o tendones desgarrados; como anclajes tisulares flexibles, dispositivos de fijación corticales como bucles de ACL, suturas ortopédicas de alta resistencia, cables de cerclaje óseo, injertos de tendones y ligamentos sintéticos, espacios intervertebrales o prótesis de discos vertebrales, dispositivos de fusión vertebral, o andamiajes sintéticos para reparar huecos óseos. Un anclaje tisular flexible es un dispositivo para anclar una sutura a un hueso y se puede aplicar para ligar o asegurar tejido blando a un hueso, para ligar o asegurar hueso a hueso o para ligar o asegurar hueso a estructuras. Ejemplos no limitativos de tejido blando incluyen tendones, ligamentos, fascia, piel, tejidos fibrosos, membranas sinoviales, grasa, músculos, nervios y vasos sanguíneos.

10 En realizaciones adicionales, la presente divulgación se refiere a dispositivos o implantes médicos como los descritos anteriormente, que comprenden dichos artículos fibrosos, especialmente como la parte del dispositivo o el implante que está en contacto con el hueso.

15 Los experimentos y las muestras posteriores elucidan adicionalmente realizaciones de la invención pero no se debe considerar de ningún modo que limiten el alcance de las reivindicaciones.

Experimentos

20 *Métodos*

Preparación del sustrato

25 Se realizaron diferentes experimentos de revestimiento sobre construcciones trenzadas de hilo de poliéster (PET), pero a la vista de los aspectos analíticos también sobre material de PET de película plana. Como material trenzado, se usó una trenza plana (construcción 32*1200 dtex) elaborada a partir de hilos de PET multifilamentosos, o una construcción trenzada de 12*200 dtex con 6,9 st/cm, que imita el cuerpo del anclaje tubular de un anclaje de sutura total Juggerknot®. Los extremos de la trenza de este segundo tipo de trenza se fusionaron en estado fundido antes de limpiar para prevenir el deshilado.

30 Las muestras se limpiaron antes de probar adicionalmente al sumergir en hexano (Merck) y someter a ultrasonidos durante 5 minutos (baño ultrasónico Branson 5510). A continuación, el material se enjuagó al batir con hexano reciente, seguido por inmersión en etanol al 96% (Merck) y ultrasonidos durante 5 min. A continuación, el material se enjuagó con etanol al 96%, y a continuación se secó al aire a temperatura ambiente durante al menos 2 h.

35 Tiras de película de PET (Hostaphan®, Mitsubishi) se limpiaron análogamente a las trenzas antes del uso.

Muestras de anclajes blandos Juggerknot® 1,4 y 2,9 mm (Zimmer Biomet), que comprendían construcciones de manguito y sutura trenzadas basadas en hilos de PET multifilamentosos, se usaban según se recibían.

Revestimiento con solución de polímero y dispersión de material biocerámico

40 Se preparó una solución madre al 10% en masa de Bionate® PCU 80A, un poliuretano termoplástico que comprende bloques blandos de policarbonato alifático de dureza 83 Shore A (DSM Biomedical), en THF (Chromasolve inestabilizado; VWR) y se diluyó con THF para elaborar soluciones de revestimiento para el uso en experimentos de revestimiento.

45 Se prepararon dispersiones de hidroxiapatito (HA; tamaño de partícula primario indicado 200 nm; Premier Biomaterials) al añadir la cantidad requerida de material biocerámico a THF o agua. La dispersión se mezcló en un Vortex VV3 durante 1 minuto, seguido por ultrasonidos durante 10 minutos. Cuando se usaba, la dispersión se agitaba con un agitador magnético a tal velocidad que se formaba un pequeño vórtice sobre la superficie de la dispersión, hasta que las muestras se fueran a insertar. Se prepararon del mismo modo dispersiones de hidroxiapatito y fosfato tricálcico β (bTCP; tamaño de partícula primario indicado 1 μm; Premier Biomaterials).

50 *Método de revestimiento 1*

55 Trenzas de PET (de aproximadamente 40 mm de longitud), anclajes blandos o muestras de PET planas (de aproximadamente 50*10 mm) limpiados se revistieron con poliuretano al sumergir la muestra manualmente en la solución durante 1-2 segundos. Las muestras sumergidas se secaron en aire durante 30 min (a menos que se indique otra cosa). Después de secar, las muestras revestidas se sumergieron en una dispersión de HA o HA/bTCP, durante 1-2 segundos y se secaron en aire durante 2 horas.

Método de revestimiento 2

Este método difiere del método 1 solamente en que las trenzas de PET limpiadas se prehumedecían al sumergir la trenza en THF durante 10 segundos, seguido por un período de secado de 10 s después de retirar la trenza del disolvente; antes de revestir con solución de poliuretano y tratar con una dispersión de partículas biocerámicas.

5 *Método de revestimiento 3*

En otros experimentos, las muestras se revistieron usando una revestidora de inmersión automatizada Harland RDX. Las trenzas de PET limpiadas se pesaron, se montaron en la revestidora de inmersión y se introdujeron en la solución para sumergir completamente la trenza durante 1-10 s según se especifica en los experimentos, antes de elevar la muestra desde la solución a una velocidad de extracción de 5 cm/s. Las hebras revestidas se secaron al aire y se determinó el incremento de masa. Después del secado, las trenzas revestidas se pesaron, se montaron en la revestidora de inmersión y se introdujeron en la dispersión de material biocerámico para sumergir completamente la trenza durante 1-10 s según se especifica en los experimentos, antes de sacar la muestra de la solución. Las dispersiones usadas se agitaron durante el procedimiento de revestimiento por inmersión para evitar la sedimentación del material biocerámico, usando una velocidad de agitación tal que el material se dispersara en todo el medio y se formara un pequeño vórtice en la superficie. Las trenzas revestidas y tratadas se secaron al aire y se determinó el incremento de masa.

Tinción con alizarina

Tinción con rojo de alizarina que se realiza usando una solución de rojo de alizarina en agua, preparada al añadir 40 mmol de rojo de alizarina (Sigma Aldrich) a 400 ml de agua doblemente destilada. El pH de la solución se ajustó hasta 4,2 con hidróxido sódico 1,0 N. Se añadió agua doblemente destilada para obtener un volumen total de 500 ml. La solución se filtró a través de un filtro de 0,2 μm antes del uso. Las muestras se insertaron en la solución durante 10 minutos, se enjuagaron con agua desmineralizada y se secaron al aire durante 1 h. Se realizó una medida del color sobre muestras teñidas mediante medida de reflectancia en un Perkin Elmer Lambda 1050 con una esfera de integración de 150 mm. Las muestras se pusieron sobre una placa blanca frente a la abertura de reflectancia de la esfera. Los ajustes usados eran intervalo 350-850 nm; tamaño de la etapa 5 nm; ranura 5 nm, tiempo de integración 0,4 s, calibración de fondo estándar Spectralon calibrado. A partir de los espectros de reflectancia se calcularon los parámetros cromáticos según ASTM E308 suponiendo un observador a 10° y una iluminación D65. Los valores de a^* así obtenidos se usan para evaluar el desarrollo del color rojo sobre las muestras tras la tinción.

Análisis de TOF-SIMS

30 Se realizaron análisis de TOF-SIMS en un equipo PHI nanoTOF II, aplicando las condiciones posteriores para determinar los recuentos de señales para señales de Ca y Ca-O sobre muestras de película de PET:

1. Ajustes de la pistola: 400 μm de diámetro, flujo alto, desagrupado
2. Intervalo de masa: 0-1850 Da (pos y neg)
3. Superficies de las imágenes: 100 x 100 μm y/o 400 x 400 μm
- 35 4. Resolución de las imágenes: 512 x 512 píxeles
5. Número de fotogramas: ≥ 8 (dependiendo de los recuentos medidos) para los espectros.

Análisis IR

Los análisis IR se realizaron en un espectrómetro Perkin-Elmer Spectrum 100 FT-IR con ATR-IR.

*Ejemplos y experimentos comparativos*40 Efecto del disolvente de dispersión

Tiras de películas de PET limpiadas se revistieron por inmersión con poliuretano y dispersión de material biocerámico con el método 1 descrito anteriormente. Los datos se presentan en la Tabla 1.

En la Figura 1 se representan dos fotografías de las muestras Ej 1 y EC 2, que muestran ambas coloración roja; indicativa de que estaba presente HA. Si se usaba una dispersión de HA en agua, la distribución de HA sobre la superficie revestida era notablemente menos homogénea que la resultante de usar una dispersión en THF (Ej 1). Una muestra solo revestida con poliuretano no mostraba este grado de tinción.

El análisis por TOF-SIMS para las sustancias mostraba la presencia de HA, según se concluye de recuentos de señales significativamente superiores para Ca para el Ej 1 y el EC 2 en comparación con el EC 3 y PET no modificado; y valores similares a los encontrados para polvo de HA. La Tabla 1 comprende resultados para el recuento de señales de calcio.

Efecto del revestimiento de polímero

Trenzas de PET limpiadas se revistieron con soluciones de poliuretano de diferentes concentraciones aplicando el método 1, seguido por tratamiento con dispersiones de HA en THF o agua. La tinción con rojo de alizarina confirmaba la presencia de HA sobre todas las muestras elaboradas. A continuación, se observaba que después de una prueba con cinta, en la que una cinta de oficina Scotch se presionaba sobre la superficie de la trenza modificada y se retiraba en un movimiento rápido, la coloración de la trenza se disminuía para la dispersión basada en agua y la cinta tenía partículas rojas ligadas a la misma; mientras que esto no se observaba o se observaba poco para las dispersiones basadas en THF. Esto indica una mejor adherencia de partículas de HA a las fibras cuando la trenza revestida se trata con una dispersión elaborada con un disolvente para el revestimiento de poliuretano. Las muestras tratadas con dispersión acuosa comprenden partículas, pero las partículas parecen estar meramente físicamente atrapadas entre fibras y no adheridas dentro de o en su superficie; según se observaba en micrografías de SEM.

Las muestras también se analizaron mediante espectroscopía IR. En la Tabla 1 se da la relación de superficies integradas de señales que representan hidroxiapatito ($1156-916\text{ cm}^{-1}$) y PET ($1764-1621\text{ cm}^{-1}$; típico para el grupo carbonilo); confirmando la presencia de HA. Las relaciones de señales para las muestras revestidas elaboradas con diferentes cantidades son comparables, véanse los Ej 2, 3 y 4. Una cantidad relativamente baja de poliuretano o una capa de revestimiento delgada aparentemente ya es eficaz para modificar la superficie.

Cantidad de polímero y HA sobre el sustrato

Para determinar la cantidad de poliuretano y HA depositada sobre las trenzas, los extremos de extremos de trenzas limpiadas se fusionaron en estado fundido para evitar el desenmarañamiento. Se revistieron ocho (8) muestras con el método 3, usando una solución al 2,5% en masa de Bionate® PCU 80A en THF; y a continuación se trataron con una dispersión al 9,1% en masa de HA en THF. El tiempo de permanencia en la solución de poliuretano era 10 s, la velocidad de extracción por arrastre 1 cm/s, el tiempo de secado después del revestimiento era 30 minutos. El tiempo de permanencia en dispersión de HA era 2 s, la velocidad de extracción por arrastre 1 cm/s, seguido por secado al aire durante 2 h. Las muestras se pesaron antes y después de las etapas de revestimiento. La Tabla 2 posterior muestra en incremento en % en masa para ambas etapas así como el incremento de masa total del artículo revestido y tratado.

En la Fig. 2, se representa una imagen de SEM de la superficie de una fibra revestida de la muestra del Ej 5-1, que presenta partículas de HA expuestas en la superficie, mientras que también está parcialmente en la capa de polímero superficial. Para este análisis, se cortó una pequeña pieza de la trenza de PET revestida y se puso sobre un cinta de carbono de doble cara. La superficie se revistió con un capa de iridio de 8 nm antes de colocarla en el aparato de SEM.

Tabla 1

	<i>Tipo de muestra de PET</i>	<i>Polímero en la solución de revestimiento (% en masa)</i>	<i>Disolvente para la dispersión de material biocerámico</i>	<i>HA en la dispersión de material biocerámico (% en masa)</i>	<i>Observación después de la tinción con rojo de alizarina</i>	<i>Recuento de señales de TOF-SIMS para calcio</i>	<i>Relación de señales de IR HA/PET</i>
Ej 1	Película	2,5	THF	9,1	Coloración roja oscura homogénea	3364	
EC 2	Película	2,5	agua	9,1	Coloración roja oscura heterogénea	3725	
EC 3	Película	2,5	-	-	Coloración ligera	11	

	<i>Tipo de muestra de PET</i>	<i>Polímero en la solución de revestimiento (% en masa)</i>	<i>Disolvente para la dispersión de material biocerámico</i>	<i>HA en la dispersión de material biocerámico (% en masa)</i>	<i>Observación después de la tinción con rojo de alizarina</i>	<i>Recuento de señales de TOF-SIMS para calcio</i>	<i>Relación de señales de IR HA/PET</i>
Ej 2	Trenza	0,5	THF	9,1	Coloración roja		4,3
Ej 3	Trenza	1,0	THF	9,1	Coloración roja		3,5
Ej 3-2	Trenza	1,0	THF	9,1			3,4
Ej 3-2	Trenza	1,0	THF	9,1			3,5
Ej 3-4	Trenza	1,0	THF	9,1			3,5
Ej 4	Trenza	2,5	THF	9,1	Coloración roja		4,3
EC 4	Trenza	-	THF	9,1			0,1
EC 5	Trenza	-	agua	9,1			0,1
EC 6	Trenza	0,5	agua	9,1	Coloración roja		
EC 7	Trenza	1,0	agua	9,1	Coloración roja		5,6
EC 8	Trenza	2,5	agua	9,1	Coloración roja		5,0

Tabla 2.

<i>Ejemplo</i>	<i>Incremento de masa después del revestimiento con polímero (%)</i>	<i>Incremento de masa después del tratamiento con material biocerámico (%)</i>	<i>Incremento de masa total (%)</i>
5-1	1,6	1,5	3,0
5-2	1,6	1,7	3,3
5-3	1,5	1,1	2,7
5-4	1,6	1,5	3,1
5-5	1,6	1,4	3,0
5-6	1,7	1,2	2,9
5-7	1,5	1,1	2,6
5-8	1,5	1,5	3,0
Promedio	1,6	1,4	2,9
Desv. est.	0,1	0,4	0,2

Adherencia de partículas de HA

Muestras elaboradas en el Ej 3 se pusieron en 25 ml de etanol y se sometieron a ultrasonidos durante 1, 5 y 10 min. A continuación, se registraron espectros IR y se integraron las superficies que representan hidroxiapatito ($1156-916\text{ cm}^{-1}$) y PET ($1764-1621\text{ cm}^{-1}$). En la Tabla 1, se listan las relaciones respectivas para los Ej 3-2, 3-3 y 3-3. Las relaciones no parecen estar afectadas por este tratamiento, sugiriendo una buena adherencia de las partículas a las trenzas revestidas.

Las muestras de los experimentos Ej 4 y EC 4 se sometieron a una prueba con cinta Scotch® para determinar la adherencia de HA a las trenzas revestidas. Se realizaron espectros IR antes y después de la prueba con cinta y las relaciones de las superficies que representan hidroxiapatito y PET se determinaron como anteriormente. Los resultados resumidos en la Tabla 3 confirman la adherencia de partículas de HA al artículo fibroso.

Tabla 3.

<i>Polímero en solución de revestimiento</i> (% en masa)	<i>Relación de superficies de señales de HA a PET</i>	
	<i>antes de la prueba con cinta</i>	<i>después de la prueba con cinta</i>
-	0,1	0,1
2,5	4,3	3,6

Muestras de trenzas limpiadas se revistieron usando el método 1 con Bionate® PCU 80A como polímero de revestimiento y se trataron con dispersión de HA en THF según se describe anteriormente. Las muestras se sometieron a una prueba con cinta y se tiñeron con rojo de alizarina. Se realizaron medidas cromáticas que daban como resultado valores de a* indicativos de la intensidad del color rojo según se muestra en la Tabla 4. Se usaron como comparativas una muestra de PET blanco y una muestra solo con polímero de revestimiento. Las muestras se prepararon y se midieron por duplicado. Las medidas cromáticas confirman la unión de partículas de HA a la capa de revestimiento, mostrando una buena adherencia de HA (poco efecto de la prueba con cinta).

Tabla 4.

<i>Experimento</i>	<i>Muestra teñida con rojo de alizarina</i>	<i>valor de a* muestra 1</i>	<i>valor de a* muestra 2</i>
EC 9	PET	1,57	3,37
EC 10	revestida con polímero de PET	11,43	9,30
Ej 6-1	revestida con polímero de PET/HA	24,43	20,06
Ej 6-2	revestida con polímero de PET/HA; después de la prueba con cinta	23,32	21,41

Efecto de la concentración de la dispersión de material biocerámico

El efecto de la concentración de dispersiones de hidroxiapatito en THF sobre la cantidad de hidroxiapatito depositada sobre las trenzas de PET revestidas se investigó al revestir trenzas de PET según el método 2; usando una solución al 2,5% en masa de Bionate® 80A en THF y dispersiones de HA al 5, 10, 15 y 20% en masa en THF. Una concentración de hidroxiapatito superior también daba como resultado un incremento en la cantidad de HA sobre la trenza de PET, que parece estabilizarse por encima de 15% en masa. El análisis IR confirmaba un incremento en la cobertura de la superficie por hidroxiapatito. La Tabla 5 muestra los resultados de esta serie de experimentos.

Tabla 5

<i>Experimento</i>	<i>[HA] (% en masa)</i>	<i>Aumento de masa (%)</i>	<i>Promedio (%)</i>	<i>Desv. est.</i>
Ej 7.1	5	3,7	3.4	0,2
Ej 7.2	5	3,5		
Ej 7.3	5	3,4		
Ej 7.4	5	3,2		
Ej 7.5	10	5,9	6.1	0,9
Ej 7.6	10	5,1		
Ej 7.7	10	6,3		
Ej 7.8	10	7,2		
Ej 7.9	15	16,2	15,2	0,8
Ej 7.10	15	14,4		

<i>Experimento</i>	<i>[HA] (% en masa)</i>	<i>Aumento de masa (%)</i>	<i>Promedio (%)</i>	<i>Desv. est.</i>
Ej 7.11	15	14,6		
Ej 7.12	15	15,5		
Ej 7.13	20	15,2		
Ej 7.14	20	15,2	16,3	1,4
Ej 7.15	20	17,1		
Ej 7.16	20	17,9		

Fuerza de extracción por arrastre

Muestras de JuggerKnot® ASA (parte nº 912529; Zimmer Biomet) se revistieron por inmersión usando el método 1 con una solución al 2,5% en masa de Bionate® PCU 80A en THF y se trataron con una dispersión al 9,1% en masa de HA en THF. Las muestras de ASA, revestidas y no revestidas, se insertaron en bloques de espuma según se describe en la instrucción del fabricante para anclajes no revestidos. Se realizaron pruebas de extracción por arrastre sobre 4 muestras de ASA no modificadas (EC11) y 4 modificadas superficialmente (Ej 8), usando bloques de espuma de poliuretano bifásicos ("espuma ósea", Sawbones) para simular el hueso fisiológico (véanse, por ejemplo, Brand (DOI: 10.1016/j.arthro.2017.01.012) o Barber (DOI: 10.1016/j.arthro.2016.09.031)). Los bloques de espuma tienen una densidad aparente indicada de 320,4 kg/m³ (20 pcf), y una capa superior de 2 mm de grosor con una densidad de 640,8 kg/m³ (40 pcf, pcf = lbs/cf = lb/ft³ = 16,02 kg/m³). Este tipo de espuma ósea se seleccionó para investigar si el revestimiento aplicado al dispositivo de ASA podía disminuir la resistencia a la extracción por arrastre mecánica cuando la extracción por arrastre del anclaje es el modo de fallo predominante (frente a la ruptura de la sutura).

Las muestras se instalaron cuidadosamente en bloques de espuma ósea (l*w*h = 31*31*42 mm), una muestra por bloque; usando las instrucciones del fabricante de ASA junto con el estuche de instalación del fabricante (Zimmer Biomet – parte nº 912057).

Las pruebas de extracción por arrastre se realizaron en una máquina de prueba universal (Instron 5565A) equipada con una célula de carga de 1 kN, que usa una velocidad de arrastre de 400 mm/min (sin precarga). Bloques de espuma con muestras de ASA embebidas se pusieron en un receptáculo de fijación de prueba montado sobre la columna inferior de la máquina de ensayo, y las suturas superiores se pinzaron en una sujeción de cuerno neumático montada sobre la columna superior de la máquina de prueba. Se aplicó tracción sobre el dispositivo de ASA embebido a través de suturas de alta resistencia hasta el fallo, definido como > 80% de caída en la tracción. Se registró la fuerza máxima registrada. Todas las muestras fallaban porque el anclaje de PET era extraído por arrastre del túnel de espuma ósea frente a la ruptura de las suturas de alta resistencia. No había una diferencia significativa en los valores de fuerza de extracción por arrastre máxima promedio entre las muestras de control no modificadas y las muestras revestidas, mostrando que el revestimiento de poliuretano/HA no afectaba adversamente a la mecánica del componente del anclaje fibroso de PET natural (véase la Tabla 6).

En otra serie, se realizaron medidas de extracción por arrastre similares con bloques de espuma que tenían una densidad aparente indicada de 320,4 kg/m³ (20 pcf) y una capa superior de 3 mm de grosor de 801,0 kg/m³ (50 pcf). Los anclajes se revistieron manualmente con una solución al 2,5% en masa de Bionate® PCU 80A en THF y se trataron con una dispersión al 9,1% en masa de HA en THF. La instalación del anclaje y las medidas de extracción por arrastre eran como se describen anteriormente. La fuerza máxima medida era en la rotura de la sutura en lugar de en el arrastre del anclaje desde el bloque de espuma; véase la Tabla 7.

Tabla 6.

<i>Experimento</i>	<i>Fuerza de extracción por arrastre máxima (N)</i>
EC 11-1	138
EC 11-2	255
EC 11-3	292
EC 11-4	290
Promedio (desv. est.)	244 (72)
Ej 8-1	263
Ej 8-2	270

<i>Experimento</i>	<i>Fuerza de extracción por arrastre máxima (N)</i>
Ej 8-3	226
Ej 8-4	229
Promedio (desv. est.)	247 (23)

Tabla 7.

<i>Experimento</i>	<i>Fuerza de extracción por arrastre máxima (N)</i>	<i>nota</i>
Ej 9.1	619	Rotura de la sutura
Ej 9.2	552	Rotura de la sutura
promedio	586	

Propiedades mecánicas

5 En otra series de experimentos, se investigaron las propiedades mecánicas y el efecto del método de revestimiento, ya que la presencia del revestimiento de TPU/material biocerámico puede afectar, por ejemplo, a la firmeza de las trenzas, lo que podría tener una influencia sobre la fuerza de sujeción inicial de un anclaje cuando se despliegue.

10 Se revistieron trenzas según los métodos de revestimiento 1 y 2 y su firmeza se comparó con trenzas no revestidas con 2 métodos diferentes. En el primer método, se revistieron trenzas de aprox. 20 cm; y, después de procedimiento de revestimiento y secado, se retiraron los extremos de las trenzas fusionados en estado fundido. A continuación, la parte restante se sometió a una prueba de curvado libre, en la que uno de los extremos de la trenza se fijaba horizontalmente y el desplazamiento vertical por gravedad frente a la posición horizontal inicial del otro extremo libre de la trenza se medía para una longitud de la trenza de 15 cm. Además, algunas de las muestras revestidas se cargaron mecánicamente al curvar, estirar, comprimir y retorcer manualmente a lo largo del eje longitudinal de las trenzas. En la Tabla 8 se resumen resultados de estas pruebas. Se encontró que la carga mecánica aplicada de las trenzas revestidas deshacía un efecto de rigidización del revestimiento aplicado; y se comprobó que no provocaba pérdida en la masa (sin indicación de que el HA fuera retirado).

20 En otra prueba mecánica, trenzas de PET no revestidas y trenzas de PET revestidas que se revestían según el método 1 y según el método 2 se sometieron a una prueba de tracción. La prueba se realizó en un aparato para pruebas de tracción Z010 MultiXtens con una sujeción neumática de 10 kN

Tabla 8.

25

<i>Experimento</i>	<i>Método de revestimiento</i>	<i>Desplazamiento (cm)</i>
Ej 10.1	sin revestimiento	7,5
Ej 10.2	sin revestimiento	7,5
Ej 10.3	1	2
Ej 10.4	1	1
Ej 10.5	2	3
Ej 10.6	2	4,5
Ej 10.3 después de cargar mecánicamente	1	5
Ej 10.5 después de cargar mecánicamente	2	8

30 usando una precarga de 1 N y una velocidad de la prueba de 10 mm/min. Para comparación, se probaron trenzas de PET revestidas solamente con Bionate 80A, según los métodos de revestimiento 1 y 2. La prueba de tracción se realizó hasta una deformación de aprox. 25%. A partir de los resultados de la prueba, el módulo se derivó a partir de una deformación de 0,3 a 0,8%. Los resultados presentados en la Tabla 9 muestran un incremento en la firmeza tras el revestimiento, lo que parece estar provocado principalmente por el TPU. Las trenzas de PET que se revisten con el método 2 que incluye una etapa de prehumedecimiento muestran menor firmeza que cuando se usaba el método 1. El disolvente ya presente dentro de la trenza reduce o evita aparentemente el revestimiento interno con polímero.

35 Además de la prueba de tracción, se realizó una prueba de tracción oscilante en la que la deformación se hacía oscilar de 0-10%. A partir de los resultados de la prueba, el módulo se derivaba después del primer, segundo y tercer ciclo

ES 2 893 203 T3

usando la tensión con 0,3-1% de deformación. Los resultados mostrados en la Tabla 10 muestran claramente que después de la primera carga la tensión con 10% de deformación y el módulo son similares en comparación con trenzas de PET no revestidas. Esto muestra que un revestimiento biocerámico se puede aplicar a un artículo fibroso sin afectar adversamente a la flexibilidad.

5

Tabla 9.

<i>Experimento</i>	<i>Revestimiento</i>	<i>Método de revestimiento</i>	<i>Módulo E (MPa)</i>	<i>Promedio (MPa)</i>	<i>Desv. est.</i>
Ej 11.1	sin revestimiento		54,4	56,7	6,1
Ej 11.2	sin revestimiento		46,3		
Ej 11.3	sin revestimiento		68,6		
Ej 11.4	sin revestimiento		57,6		
Ej 11.5	Bionate	1	161,5	223,2	35,7
Ej 11.6	Bionate	1	245,1		
Ej 11.7	Bionate	1	263,1		
Ej 11.8	Bionate	2	128,5	126,8	13,4
Ej 11.9	Bionate	2	144,2		
Ej 11.10	Bionate	2	107,7		
Ej 11.11	Bionate/HA	1	156,4	174,8	15,2
Ej 11.12	Bionate/HA	1	201,3		
Ej 11.13	Bionate/HA	1	166,8		
Ej 11.14	Bionate/HA	2	188,7	177,4	7,1
Ej 11.15	Bionate/HA	2	168,8		
Ej 11.16	Bionate/HA	2	174,7		

Tabla 10

10

<i>Experimento</i>	<i>Revestimiento</i>	<i>Método de revestimiento</i>	<i>Ciclo</i>	<i>Módulo E (MPa)</i>	<i>Tensión con 10% de deformación (MPa)</i>
Ej 12.1	sin revestimiento		1	55,9	64,6
Ej 12.2	sin revestimiento		2	45,5	77,2
Ej 12.3	sin revestimiento		3	57,1	98,7
Ej 12.4	Bionate	1	1	145,7	54,8
Ej 12.5	Bionate	1	2	43,3	57,1
Ej 12.6	Bionate	1	3	36,4	60,9
Ej 12.7	Bionate	2	1	98,1	55,1
Ej 12.8	Bionate	2	2	41,7	65,2
Ej 12.9	Bionate	2	3	32,2	66,1
Ej 12.10	Bionate/HA	1	1	181,7	63,6
Ej 12.11	Bionate/HA	1	2	47,0	69,3
Ej 12.12	Bionate/HA	1	3	35,1	68,9
Ej 12.13	Bionate/HA	2	1	145,3	66,5
Ej 12.14	Bionate/HA	2	2	42,9	69,5

<i>Experimento</i>	<i>Revestimiento</i>	<i>Método de revestimiento</i>	<i>Ciclo</i>	<i>Módulo E (MPa)</i>	<i>Tensión con 10% de deformación (MPa)</i>
Ej 12.15	Bionate/HA	2	3	35,0	70,2

Estudio in vitro

Métodos

Se construyeron trenzas planas a partir de hilo de PET (aproximadamente 5 mm de anchura y 1 mm de grosor; construcción: 32*1200 dtex) y se revistieron con material biocerámico. Se aplicaron dos formulaciones de revestimiento biocerámico a las trenzas de PET usando el método de revestimiento 1 en dos etapas: en primer lugar, las trenzas se revistieron por inmersión en una solución de Bionate® PCU 80A en THF (2,5% en masa), se secaron y posteriormente se revistieron por inmersión en una dispersión bien (1) de partículas de HA puras o bien (2) de una mezcla de partículas de HA/bTCP (relación de masa 80/20) en THF (10% en masa). Después del secado, las muestras se cortaron en piezas de 0,8 cm y se pusieron en una placa de 48 pocillos. Las muestras de trenzas de PET no revestidas se procesaron de forma similar y servían como una referencia de control. Discos de HA sinterizado (3D Biotek) servían como una referencia de control positivo para un sustrato osteoconductor. Los materiales de prueba se limpiaron y se esterilizaron en óxido de etileno gaseoso antes del cultivo celular.

Células madre mesenquimales derivadas de médula ósea humana (hMSCs; Lonza, PT2501, varón de 22 años de edad) normales se descongelaron y se expandieron en medio de cultivo basal que contenía suero (es decir medio basal; Lonza, PT-3238) en matraces de cultivo, con reposición de medio cada 2-3 días. Después de 4 subpases, las células se tripsinizaron a aproximadamente 80% de confluencia y se usaron para experimentos de cultivo celular.

Las muestras de material se pusieron en placas de cultivo de 48 pocillos no tratadas diseñadas para cultivo en suspensión para disminuir la adherencia celular a la placa de cultivo en lugar de a las muestras de material. Las muestras de material se incubaron en 300 µl de medio basal durante la noche antes de la siembra celular. Las muestras de material se fijaron al fondo de las placas de 48 pocillos usando coronas celulares (Sigma-Aldrich) para evitar la flotación. Después de la incubación, el medio de cultivo celular se retiró y las células se sembraron al aplicar una suspensión de 20.000 células en 50 µl de medio basal directamente a la superficie de cada muestra. Las células también se cultivaron de forma similar sobre plástico de cultivo tisular como un control interno para el comportamiento celular normal.

Las muestras de material con células sembradas (es decir las muestras de prueba) se cultivaron en incubadoras humidificadas mantenidas a 37°C y 5% en volumen de CO₂. Después de 4 horas de incubación, se añadieron a los pocillos 250 µl de medio osteogénico (Osteogenic bullet kit, PT-3002, Lonza). Las muestras de prueba se cultivaron durante 28 días con reposición de medio completa de 300 µl cada 2-3 días.

La morfología celular se analizó mediante SEM. Se retiraron muestras de prueba de sus pocillos de cultivo, se enjuagaron en solución tamponadora de fosfato (PBS), a continuación se deshidrataron en una serie de etanol graduado seguido por un secado de punto crítico en CO₂. Antes del análisis por SEM, las muestras se montaron en un cabo conductor usando pintura de plata conductora, a continuación se revistieron por bombardeo iónico con una nanocapa de iridio. Las micrografías se capturaron usando un microscopio FEI Teneo. Se analizaron muestras de prueba replicadas (n=2) el día 28.

Se usó SEM-EDX para analizar la biomineralización de la matriz extracelular producida por células cultivadas sobre los materiales de prueba. El análisis se realizó usando un Versa 3D HR FEG-SEM equipado con un detector de Everhart Thornley (ETD, información topográfica), un detector de retrodispersión concéntrico (CBS, información de contraste de materiales) y un detector de análisis elemental EDAX TEAM a voltajes de aceleración de 5-10 kV.

La viabilidad celular y el contenido de ADN de las muestras de prueba se midieron después de 7, 14 y 28 días de cultivo. Las medidas del ensayo se realizaron por duplicado por muestra de prueba, y se ensayaron en cada momento 4 muestras de prueba replicadas (n=4) por grupo de material.

Se usó el ensayo PrestoBlue (Invitrogen) para medir la actividad metabólica celular como un indicador de la viabilidad en un momento dado y la proliferación a lo largo de múltiples momentos. En cada momento, las muestras de prueba se retiraron de sus placas de cultivo y se transfirieron a placas de 48 pocillos recientes, se enjuagaron en PBS para eliminar células no adheridas y se incubaron con reactivo PrestoBlue durante 30 minutos a 37°C, según las instrucciones del fabricante. El reactivo incubado (200 µl) se transfirió a una placa blanca de 96 pocillos para la detección de la fluorescencia usando un lector de placas multimodal (BMG labtech Clariostar) graduado hasta 545 y 590 nm de longitudes de onda de excitación / emisión, respectivamente (lectura: unidades fluorescentes relativas, RFU).

Para los ensayos de ADN, se preparó un lisado celular como sigue: se retiraron muestras de prueba de placas de cultivo, se transfirieron a una placa de múltiples pocillos reciente, se enjuagaron en PBS para retirar células no adherentes, se congelaron-descongelaron y se sumergieron individualmente en tampón de lisis celular de acuerdo con las instrucciones del fabricante (tampón de lisis celular CyQuant, componente C7026, Invitrogen). A continuación, el lisado celular se muestreó separadamente para los ensayos de ADN y ALP.

El ensayo CyQuant (Invitrogen) se usó para medir el contenido de ADN en un lisado de muestras de prueba siguiendo las instrucciones del fabricante. Se preparó una curva estándar usando estándar de ADN proporcionado en el estuche de ensayo, que variaba de 0 a 0,35 µg/µl de ADN diluido en tampón de lisis. El lisado celular o el estándar de ADN (100 µl) se combinó con solución de tinte GR (1x, 100 µl) en una placa blanca de 96 pocillos, se mezcló suavemente y se incubó durante 15 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente antes de la medida de fluorescencia usando un lector de placas multimodal (BMG labtech Clariostar), graduado hasta 480 y 500 nm de longitudes de onda de excitación / emisión, respectivamente (lectura: unidades fluorescentes relativas, RFU).

Resultados

Células madre mesenquimales humanas se cultivaron sobre trenzas de PET revestidas con Bionate® PCU 80A y partículas biocerámicas – bien HA puro o bien una mezcla de HA y bTCP – durante 28 días. Las trenzas de PET revestidas tanto con HA como con HA/bTCP potenciaban sustancialmente la viabilidad celular frente a PET no revestido después de 28 días de cultivo (véase la Tabla 11). El PET revestido con HA incrementaba la viabilidad celular media en más de 200% en comparación con el control de PET no revestido. Mientras que la viabilidad celular media se incrementaba sostenidamente sobre PET revestido con HA y HA/bTCP entre 7 y 28 días (aproximadamente 50% y 190% superior, respectivamente), la viabilidad celular sobre PET no revestido disminuía en más de la mitad durante el mismo período. Notablemente, los revestimientos tanto de HA como de HA/bTCP daban como resultado una viabilidad similar, si no superior, frente a discos de HA, un sustrato osteoconductor conocido.

De forma similar, ambos revestimientos biocerámicos potenciaban considerablemente la proliferación celular y el número de células sobre las trenzas de PET, durante el período de cultivo, según se indica por el contenido de ADN (véase la Tabla 12). Para el día 28, el contenido medio de ADN era aproximadamente 85% y 180% superior sobre PET revestido con HA y HA/bTCP, respectivamente, frente a PET no revestido. El contenido de ADN sobre ambos grupos de muestras de PET revestido se incrementaba sostenidamente entre los 7 y los 28 días de cultivo, mientras que el contenido de ADN disminuían en más de la mitad sobre PET no revestido durante el mismo período. De forma importante, las muestras de PET revestido con HA y HA/bTCP promovían números de células similares si no superiores, según el contenido de ADN, frente a discos de HA, el control positivo para un material osteoconductor.

La morfología celular y la producción de matriz extracelular (ECM) después del cultivo celular se analizaron visualmente usando SEM. La Figura 3 muestra biomineralización que se evidencia por nódulos densos en electrones en muestras revestidas con HA y HA/bTCP y discos de HA. Después de 28 días de cultivo, los revestimientos tanto de HA como de HA/bTCP potenciaban visiblemente la ligazón celular, la extensión y la producción de ECM frente a PET no revestido. La ECM filamentososa secretada por células cubría más densamente PET revestido; las fibras cargadas con material biocerámico parecen potenciar el número y la ligazón de las células. El alineamiento celular facilitado por expresión de actina parecía estar guiado a lo largo de la arquitectura de la fibra sugiriendo efectos topográficos (p. ej. de rugosidad) que contribuyen a la respuesta. El PET no cargado suportaba una adherencia celular solo moderada; y solo se pueden observar células escasas entre fibras.

La SEM de gran ampliación de hMSCs cultivadas sobre trenzas de PET mostrada en la Figura 4 muestra células prolíficas y abundante matriz extracelular que cubre la mayoría de la superficie de la célula revestida. Pequeñas cantidades de nódulos de tipo mineral densos en electrones que se asemejan a biomineralización (flechas blancas) eran visibles sobre la superficie de algunas células. En otras localizaciones, era evidente biomineralización en la forma de propagación de nódulos densos en electrones directamente sobre la superficie revestida (asterisco blanco), lo que apoya la ligación celular (asterisco negro).

De forma importante, se observaba evidencia morfológica de biomineralización – la génesis de la formación de tejido óseo – sobre muestras de PET revestido con HA y HA/bTCP, en la forma de micronódulos densos en electrones en la ECM. Estos nódulos eran escaso si no ausentes sobre muestras de control de PET no revestido. Se confirmó mediante EDX que la composición química de los nódulos de ECM estaba compuesta principalmente por calcio y fósforo, apoyando adicionalmente su naturaleza biomineralizada.

En resumen, se mostró que los revestimientos biocerámicos, basados en poliuretano Bionate® 80A y partículas biocerámicas, aplicados a construcciones trenzadas basadas en fibras de PET potenciaban la viabilidad, la proliferación, el número de células y la producción de ECM de hMSC frente a PET no revestido. Notablemente, la formación de nódulos biomineralizados en la ECM indicaba que las células madre eran capaces de diferenciarse en células osteoblastoides funcionales sobre muestras de PET revestido con material biocerámico pero no sobre PET no revestido.

Tabla 11.

Experimento	Muestra	Viabilidad celular (ensayo PrestoBlue; RFU medias)		
		Día 7	Día 14	Día 28
EC 11	PET (no revestido)	114,201 +/-27,364	18,322 +/- 985	53,897 +/- 11,752
Ej 13	PET revestido con HA	61,057 +/-7,467	135,556 +/-23,069	178,685 +/- 51,135
Ej 14	PET revestido con HA/bTCP	61,813 +/- 9,402	38,628 +/- 6,854	93,957 +/- 37,632
EC 12	HA Discs	66,134 +/- 19,135	18,549 +/- 979	95,835 +/- 7,993

Tabla 12.

Experimento	Muestra	Contenido de ADN (ensayo CyQuant) de células hMSCs cultivadas sobre materiales de prueba (ng/ml)		
		Día 7	Día 14	Día 28
EC 13	PET (no revestido)	4,91 +/- 0,24	4,66 +/- 1,07	2,31 +/- 0,83
Ej 15	PET revestido con HA	2,07 +/- 0,93	3,43 +/- 0,63	4,27 +/- 0,96
Ej 16	PET revestido con HA/bTCP	1,80 +/- 0,34	1,88 +/- 0,77	6,56 +/- 2,65
EC 14	HA Discs	1,37 +/- 0,87	2,05 +/- 0,67	6,18 +/- 1,80

5 Evaluación de bioactividad in vivo

La bioactividad de los revestimientos biocerámicos basados en PU descritos en la presente se probó adicionalmente en un modelo animal de reparación ósea. Este estudio de factibilidad se diseñó para investigar el beneficio de este revestimiento biocerámico sobre la oseointegración de implantes ortopédicos basados en fibras pertinentes, tales como anclajes de sutura total, que están compuestos principalmente por fibras de PET y/o UHMWPE. Se ha presentado que estos dispositivos basados en fibras pueden soltarse a lo largo del tiempo debido a falta de unión al hueso del anclaje basado en fibras en el sitio de implantación ósea. Para afrontar esta necesidad, se estableció como hipótesis que un anclaje de sutura total que incorpore un revestimiento superficial bioactivo se unirá mejor al hueso e incrementará la estabilidad mecánica del anclaje en el hueso. Se seleccionaron ovejas como la especie modélica debido a su aceptación general como un análogo apropiado para la estructura y la reparación de hueso humano. Debido a que los anclajes de sutura total se usan muy a menudo para la reparación del manguito de los rotadores y el rodete glenoideo en el hombro, su localización anatómica se seleccionó para la implantación.

Métodos

• Preparación de muestras

Se prepararon muestras a partir de anclajes de sutura total de PET, esto es a partir de anclajes disponibles comercialmente de 1,4 mm (Zimmer Biomet, anclajes blandos de una sola carga Juggerknot®, artículo nº 912030) y 2,9 mm (Zimmer Biomet, anclajes blandos de doble carga Juggerknot®, artículo nº 912029) según se recibían del proveedor en un envase esterilizado. La parte de envuelta del anclaje se deslizó hasta aproximadamente 2 cm del extremo de las suturas. En una primera etapa de revestimiento, las envueltas de los anclajes se revistieron lateralmente con solución de poliuretano, en lugar de sumergir el anclaje completo (envuelta y suturas), al poner aproximadamente 1 ml de la solución de Bionate® (2,5% en masa en THF) en un portaobjetos de vidrio de microscopio y poner en contacto ambas caras de la envuelta del anclaje brevemente con la solución. Después del revestimiento, los anclajes se secaron al aire durante 30 minutos. El tratamiento con material biocerámico se realizó como en el método de revestimiento 1. De este modo, los anclajes se revistieron con HA y una mezcla de HA y Bioglass (80/20, m/m; tratamiento con 'HA/BG') en THF. La dispersión de HA/Bioglass en THF se preparó a partir de 36 g de THF, 3,6 g de hidroxiapatito y 0,4 g de Bioglass. Bioglass se refiere a polvo de Bioglass® 45S5, obtenido de MO-SCI Health Care con el lote nº 265-10-1-15289, tamaño de partícula d50 indicado 0,4 µm. Después de revestir y secar el anclaje, las envueltas se deslizaron de nuevo hasta el medio de las suturas y se envasaron en su envase original. El envase se cerró herméticamente y se esterilizó con óxido de etileno.

• *Medidas de XPS*

Se han llevado a cabo medidas de XPS sobre muestras de Juggerknot® no revestidas y revestidas en un Quantera SXM™ de ULVAC-PHI (Q1), usando radiación de AlK α monocromática y un ángulo de despegue Θ de 45°. En estas condiciones, la profundidad de información es solo aproximadamente 7 nm. Se aplicó para los análisis un tamaño del punto de 100 μ m (25 vatios), barrido a través de una superficie de 300*300 μ m. Por medio de medidas de barrido amplio, se han identificado los elementos presentes en la superficie; se han medido barridos estrechos precisos para la cuantificación. Se usaron factores de sensibilidad estándar para convertir las superficies de los picos en concentraciones atómicas. A la vista de esto, es posible que las concentraciones se desvíen de la realidad en sentido absoluto (generalmente no más de 20% relativo). Los métodos de revestimiento descritos en la presente se aplicaron así a anclajes de sutura total de fibra de PET disponibles comercialmente y verificaron que los revestimientos daban como resultado materiales biocerámicos expuestos en la superficie extrema de los implantes de anclaje revestidos. Los resultados recogidos en la Tabla 13 indican la presencia de Ca y P solo en la superficie de los anclajes que estaban revestidos con HA y Bioglass (los valores dados son promedios de 4 medidas).

Tabla 13.

<i>Experimento</i>	<i>Muestra</i>	<i>Ca (% atómico)</i>	<i>P (% atómico)</i>
Ej 17-1	Anclaje de 2,9 mm;	0,9 \pm 0,0	1,0 \pm 0,1
Ej 17-2	Revestida con Bionate/HA	1,1 \pm 0,5	0,8 \pm 0,2
Ej 18-1	Anclaje de 1,4 mm;	1,4 \pm 0,4	1,0 \pm 0,3
Ej 18-2	Revestida con Bionate/HA	0,6 \pm 0,2	0,4 \pm 0,1
Ej 19-1	Anclaje de 1,4 mm;	0,9 \pm 0,1	0,5 \pm 0,1
Ej 19-2	Revestida con Bionate/HA-Bioglass	0,8 \pm 0,3	0,5 \pm 0,1
EC 15-1	Anclaje de 1,4 mm;	< 0,1	no detectado
EC 15-2	Revestida con Bionate	< 0,1	no detectado
EC 16-1	Anclaje de 1,4 mm;	< 0,1	no detectado
EC 16-2	No revestido	0,2	no detectado

• *Implantación*

Se seleccionaron aleatoriamente ovejas hembra esqueléticamente maduras (ovis aries; 64-88 kg) de un rebaño cerrado y se asignaron etiquetas de orejas para la identificación. Se administró a los animales un analgésico (fentanilo y fenilbutazona) preoperativamente para aliviar el dolor. También se administraron antibióticos (penicilina) para prevenir la infección. Los animales fueron anestesiados totalmente en decúbito supino inmediatamente antes de la cirugía. Se afeitó la lana de la pata delantera derecha de un animal, se preparó quirúrgicamente y se colocaron los paños quirúrgicos. Se realizó una incisión de 30,5 cm (12 pulgadas) sobre el punto de la articulación del hombro. El tejido blando se cortó cuidadosamente exponiendo el borde glenoideo lateral. Se crearon defectos óseos cilíndricos unilaterales en el borde glenoideo lateral según las instrucciones del fabricante del dispositivo de anclaje de sutura total, usando la herramienta proporcionada con el dispositivo. Se implantaron en los defectos glenoideos cuatro anclajes de sutura total Juggerknot de 2,9 mm – bien revestidos con HA/BG o bien no revestidos (control) – por animal siguiendo las instrucciones del fabricante. Después de que cada anclaje se implantara y se retirara la herramienta, una sección de 6,5 mm de tubo quirúrgico se puso sobre cada una de las suturas de alta resistencia conectadas al anclaje y las suturas se anudaron y se cortaron justo por encima del tubo para asegurar que las suturas se pudieran recuperar para la prueba biomecánica después de la explantación. Después de las implantaciones, el tejido conectivo sometido a incisión se reaproximó usando suturas absorbibles 2-0. Se usaron a continuación grapas de acero inoxidable para cerrar la incisión cutánea.

Después de la cirugía, se comprobó la recuperación de la anestesia de los animales y se dejó que reanudarán toda la actividad de carga de peso. Los animales fueron alojados en el interior durante dos semana antes de que se transfirieran a un pasto cerrado durante el resto del estudio. Durante este período, los animales fueron alimentados con heno de mezcla de hierba/alfalfa y se les proporcionó agua corriente a voluntad.

En el momento de 12 semanas después de la implantación los animales se sacrificaron compasivamente mediante sobredosis intravenosa de pentobarbitona sódica (-88 mg/kg). Los huesos glenoideos implantados se desarticulaban quirúrgicamente de la articulación, el tejido blando se retiró y se envolvieron en gasa embebida con solución salina para la prueba biomecánica inmediata o se fijaron en formaldehído tamponado neutro (NBF) al 10% para el procesamiento histológico.

• *Prueba biomecánica*

5 El extremo distal de huesos glenoideos que contenían implantes se encapsuló en manguitos de PVC y se inmovilizó en resina epoxídica. Después del curado de la resina, las muestras de hueso encapsuladas se montaron en una máquina de prueba servohidráulica (MiniBionix 858, MTS Systems) usando una fijación de diseño personalizado. Suturas de alta resistencia conectadas al anclaje implantado se fijaron en una fijación de agarre superior ligada al accionador de la máquina de prueba con una longitud de calibre de 30 mm entre el agarre y la superficie del hueso.

10 La prueba biomecánica incluía tres fases: (i) pretracción, (ii) carga cíclica y (iii) aumento hasta el fallo. El aumento hasta el fallo es una prueba destructiva y se realizó como la última prueba en la secuencia de evaluación. Para la pretracción, se aplicó una carga de tracción de 10 N a las muestras para eliminar cualquier aflojamiento en las suturas. Después de la precarga, se aplicó una oscilación de carga cíclica entre 10 y 100 N a 0,5 Hz durante 100 ciclos o hasta que se observara fallo. Después de la finalización de 100 ciclos, se aplicó carga de tracción a una velocidad de desplazamiento constante de 12,5 mm/s para el aumento destructivo hasta el fallo. Todas las cargas se aplicaron cuasiestáticamente y se alinearon colineales al implante a través de las suturas ligadas al accionador del sistema de prueba. Los datos de carga (N) y desplazamiento de la cruceta (mm) se adquirieron a 100 Hz. Para la carga cíclica, los desplazamientos se calcularon en los ciclos 1, 2, 10, 50 y 99, definidos como la diferencia entre los desplazamientos máximo y mínimo para el ciclo dado. Se calcularon la carga final en el fallo, el desplazamiento en el fallo, la rigidez y el modo de fallo (M.O.F.) (es decir, extracción por arranque del anclaje, corte del ojeté/la sutura o rotura de la sutura).

• *Evaluación histológica*

20 Se retiraron muestras de NBF y se recortaron para el procesamiento histológico posterior. Una vez recortadas, las muestras se deshidrataron a través de alcoholes graduados, se limpiaron con xileno, se procesaron para la infiltración y la polimerización de metacrilato de metilo (MMA). Se formaron tres secciones por muestra paralelas al eje largo del hueso a fin de capturar secciones transversales de los anclajes de sutura total implantados y el hueso circundante (es decir, la región de interés, ROI) que abarca desde en nivel más superficial al más profundo del anclaje en el hueso. Las secciones resultantes se amolaron y se pulieron usando un sistema de amolado y pulido (Exakt Technologies). 25 Las secciones se amolaron hasta un grosor aproximado de 100 µm y se pulieron para la tinción superficial. A continuación, las secciones se tiñeron con hematoxilina y eosina (H&E) y azul de Stevenel (SB).

30 Se realizó un análisis histomorfométrico sobre las secciones teñidas usando el programa Image-Pro® Plus 7 bajo la supervisión de un patólogo veterinario certificado. Se efectuó un análisis para medir la longitud de segmentos de hueso en contacto con los dispositivos de anclaje implantados. Las regiones de interés (ROI) para el análisis se marcaron sobre las imágenes digitales y las regiones fuera de las ROI se enmascararon. La superficie de la ROI se midió a través de una máscara inversa. Usando particularidades de seguimiento, se recogieron medidas del hueso en contacto con el dispositivo.

35 A partir de estas medidas directas sobre cada sección histológica, se calcularon los siguientes parámetros morfométricos:

- (i) Longitud de Hueso en Contacto con la Superficie del Implante (mm) = Suma de todo el Hueso en Medidas de la Longitud de Contacto; y (ii)
- 40 (ii) Porcentaje de Superficie del Implante con Hueso en Contacto (%) = $\frac{\text{Hueso Total en la Longitud de Contacto}}{(\text{Longitud de la Superficie del Implante Total})} * 100$.

También se efectuó una evaluación patológica general para la respuesta tisular y la biocompatibilidad de los implantes usando un enfoque semicuantitativo (p. ej., puntuación histológica).

Resultados

45 Todos los animales estaban sanos y sobrevivían al momento final de 12 semanas sin complicaciones.

La prueba biomecánica mostraba que los anclaje de sutura total que incorporaban el revestimiento de HA y Bioglass (HA/BG) sobre el anclaje de PET se desplazaban de promedio 44% menos bajo carga cíclica a través de 99 ciclos que sin el revestimiento (véase la Tabla 14, valores medios +/- desviación estándar de n=4 muestras independientes). Estos resultados indican que los anclajes revestidos estaban más firmemente integrados en el hueso glenoideo que los anclajes no revestidos. Después de 100 ciclos, el aumento progresivo hasta la carga de tracción de fallo mostraba que la resistencia final media era 30% superior para anclajes revestidos frente a anclajes no revestidos. A la inversa, el desplazamiento final en el fallo era 34% inferior para anclajes revestidos frente a anclajes no revestidos. Conjuntamente, los anclajes revestidos eran, de promedio, 42% más firmes que los anclajes no revestidos (véase la Tabla 15, valores medios +/- desviación estándar de n=4 muestras independientes). En resumen, la resistencia a la 55 tracción y el desplazamiento bajo carga de tracción era superior para anclajes revestidos con materiales biocerámicos

frente a anclajes no revestidos, indicando que el revestimiento potenciaba la capacidad de los anclajes para integrarse en el hueso de un modo funcionalmente beneficioso.

La ventaja en el comportamiento mecánico de los anclajes de sutura total frente al control disponible comercialmente no revestido se podría considerar un resultado clínicamente importante, en particular el desplazamiento bajo carga cíclica. Esta diferencia, equiparable a alrededor de 4 mm menos de desplazamiento, posiblemente potenciaría la reparación de tejidos blandos del anclaje de sutura total en procedimientos clínicamente aplicados tales como reparación del manguito de los rotadores o el labrum cuando el tejido blando suturado aplicara carga de tracción al anclaje de sutura total en el hueso durante una actividad física.

La evaluación histológica general demostraba que ambos grupos de implantes – revestidos y no revestidos – eran bien tolerados en el glenoides y no se observaba una reacción tisular adversa. Las secciones histológicas se analizaron adicionalmente mediante histomorfometría para evaluar si el revestimiento podría incrementar la capacidad de unión al hueso del dispositivo de anclaje de sutura total. La longitud de hueso en contacto con el anclaje se computó como un porcentaje del perímetro del anclaje y se promedió a través de al menos tres secciones histológicas por implante. En total, se analizaron 4 implantes por grupo (revestidos o no revestidos). Solo se observaba hueso en contacto directo con el anclaje para muestras de anclaje de sutura total revestidas (2 de 4 implantes). De las muestras revestidas, en las que se observaba contacto directo con hueso, la longitud promedio de hueso en contacto con el implante era -aproximadamente 27% del perímetro del implante (véase la Tabla 16). Se muestran micrografías representativas en la Figura 5, que representa hueso en contacto directo con el anclaje fibroso revestido y en algunas zonas que penetra en la construcción fibrosa. Estos resultados confirman la deposición ósea potenciada por revestimiento directamente sobre la superficie del anclaje de PET. Por otra parte, estos hallazgos proporcionan una explicación de las ventajas observadas en la prueba biomecánica – a medida que más superficie del implante se unía directamente a hueso, se incrementaba el anclaje mecánico del implante.

Tabla 14.

	<i>Desplazamiento máximo durante la carga por tracción cíclica (mm)</i>	
<i>Ciclo</i>	ASA revestido (HA/BG)	ASA no revestido ASA (control)
1	3,4 ± 1,7	5,3 ± 2,5
2	3,9 ± 2,0	6,5 ± 3,2
10	4,6 ± 2,4	8,2 ± 3,9
50	5,0 ± 2,6	9,0 ± 4,4
99	5,2 ± 2,7	9,3 ± 4,6

Tabla 15.

Resultado de la carga por tracción cíclica	ASA revestido (HA/BG)	ASA no revestido ASA (control)
<i>Resistencia final (N)</i>	539,7 ± 164,6	415,6 ± 167,2
<i>Desplazamiento final (mm)</i>	10,9 ± 5,2	16,6 ± 8,2
<i>Rigidez (N/mm)</i>	95,2 ± 28,4	67,2 ± 26,6

Tabla 16.

Resultado del análisis histológico	ASA revestido (HA/BG)	ASA no revestido ASA (control)
<i>Frecuencia de contacto hueso-implante (n)</i>	2 of 4	0 of 4
<i>Longitud del contacto hueso-implante (%)</i>	26,5 ± 32,0	0,0 ± 0,0

En resumen, el revestimiento de HA/BG potenciaba la actividad y la función biológicas de un dispositivo de anclaje de sutura total disponible comercialmente en un modelo de defecto óseo sin carga simplificado en ovejas. Estos resultados en el contexto del estudio apoyan la hipótesis de que un revestimiento osteoconductor podría (1) potenciar la deposición ósea directa (es decir la unión) sobre un sustrato fibroso inerte tal como PET, y (2) la oseointegración podría dar como resultado ventajas funcionales tales como una disminución del aflojamiento posoperatorio y una mejora de la estabilidad articular derivada de un incremento en la oseointegración de un implante basado en fibras como un anclaje de sutura total.

A menos que se indique otra cosa, cualquier expresión de % en masa se basa en la masa de toda la composición. Se apunta que todavía se usa frecuentemente en la especialidad el peso en lugar de la masa; masa y peso se pueden usar intercambiabilmente en la presente a menos que sea contradicho claramente por el contexto.

REIVINDICACIONES

1. Un método para elaborar un revestimiento biocerámico sobre un artículo fibroso para el uso en un implante médico comprende las etapas de

- proporcionar un artículo que comprende fibras formadas por un polímero no biodegradable biocompatible;
- 5 • revestir al menos las fibras que entrarán en contacto con hueso durante el uso como un implante con una dispersión o solución de un polímero de revestimiento para dar como resultado fibras revestidas que tienen una capa de polímero de revestimiento;
- tratar las fibras revestidas con una dispersión de partículas cerámicas bioactivas de un tamaño de partícula 0,01-10 µm en un disolvente de tratamiento que comprende un disolvente para el polímero de revestimiento en al menos una etapa; y
- 10 • retirar el disolvente de tratamiento;

para dar como resultado que las partículas estén parcialmente embebidas en la capa de polímero de revestimiento de las fibras revestidas.

15 2. El método según la reivindicación 1, en el que el artículo fibroso comprende fibras formadas por poli(tereftalato de etileno) (PET).

3. El método según la reivindicación 1 o 2, en el que se usa una solución de polímero de revestimiento para revestir las fibras, preferiblemente la solución comprende 0,1-10% en masa de polímero de revestimiento.

20 4. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en el que el polímero de revestimiento es biocompatible y no biodegradable.

25 5. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, en el que el polímero de revestimiento es un copolímero de bloques termoplástico, preferiblemente un elastómero termoplástico, más preferiblemente un copolímero de bloques de poliuretano.

30 6. El método según la reivindicación 5, en el que el copolímero de bloques de poliuretano comprende un poliéter alifático o un poliéster alifático como bloque blando, preferiblemente el copolímero de bloques de poliuretano comprende un policarbonato alifático como bloque blando.

7. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que las partículas cerámicas bioactivas comprenden al menos uno de fosfato cálcico y partículas de biovidrio.

35 8. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que las partículas cerámicas bioactivas comprenden una mezcla de fosfato cálcico y partículas de biovidrio.

9. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-8, en el que las partículas cerámicas bioactivas tienen un tamaño de partícula of 0,1-6 µm.

40 10. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, en el que la dispersión está sustancialmente libre de adyuvantes de dispersión y tensioactivos.

45 11. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que el tratamiento de las fibras revestidas implica poner en contacto la superficie de las fibras revestidas con la dispersión de partículas mediante revestimiento por inmersión o revestimiento por pulverización, preferiblemente en al menos 3 etapas.

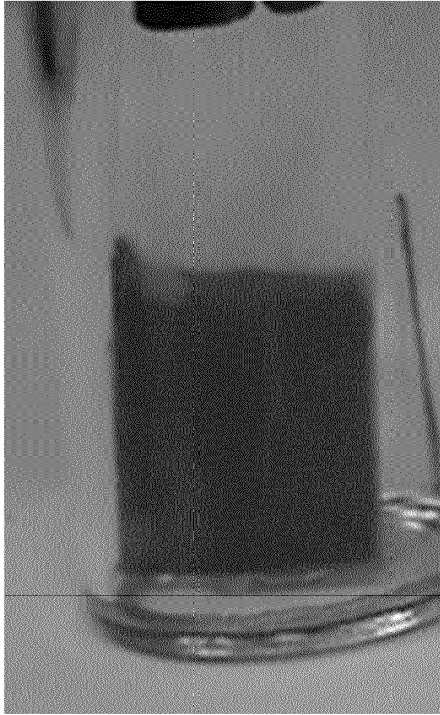
50 12. El método según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que el tratamiento con la dispersión de partículas da como resultado un incremento de masa del artículo fibroso después de retirar el disolvente de tratamiento de 0,1-15% en masa.

55 13. Un artículo fibroso para el uso como un implante ortopédico o un componente del mismo, comprendiendo el artículo fibras de polímero no biodegradable biocompatible, fibras que tienen una capa de revestimiento que comprende un polímero de revestimiento y partículas cerámicas bioactivas de tamaño de partícula de 0,01-10 µm, partículas que están parcialmente embebidas en el polímero de revestimiento.

14. Uso de un artículo fibroso según la reivindicación 13 como un componente de un dispositivo o implante médico, preferiblemente como un componente de un anclaje tisular flexible, un dispositivo de fijación cortical como un bucle de

ACL, una sutura ortopédica de alta resistencia, un cable de cerclaje óseo, un injerto de tendón o ligamento sintético, un espaciador intervertebral o una prótesis de disco vertebral, un dispositivo de fusión vertebral o un andamiaje sintético para reparar huecos óseos.

- 5 15. Un dispositivo o implante médico que comprende un artículo fibroso según la reivindicación 13, especialmente como una parte del dispositivo o implante que está en contacto con hueso.



A



B

Fig. 1

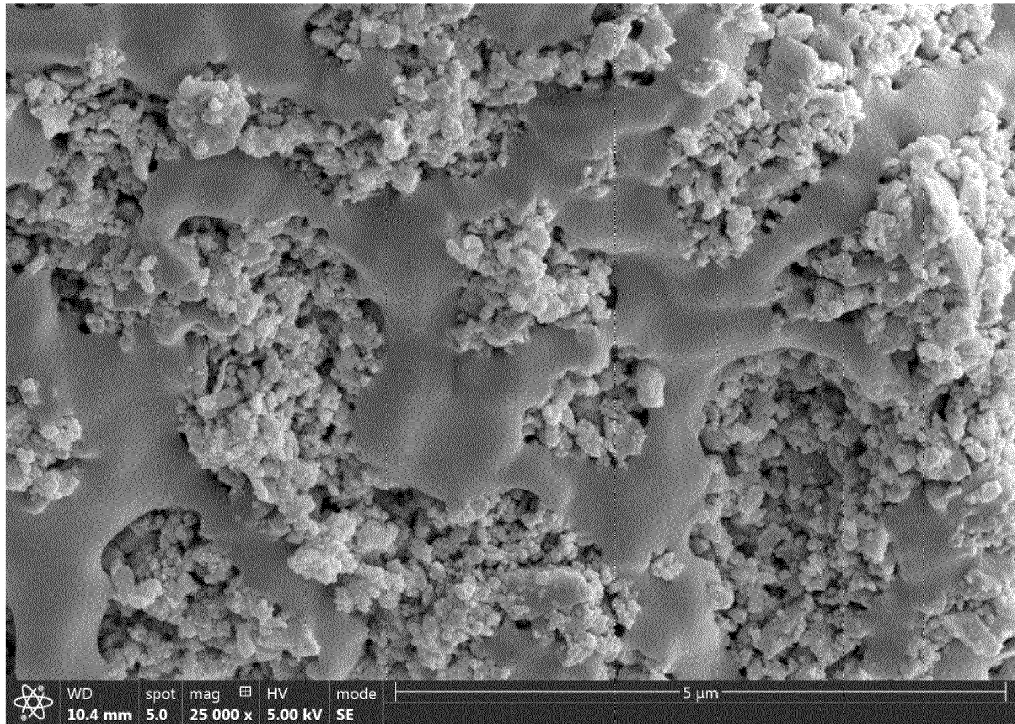


Fig. 2

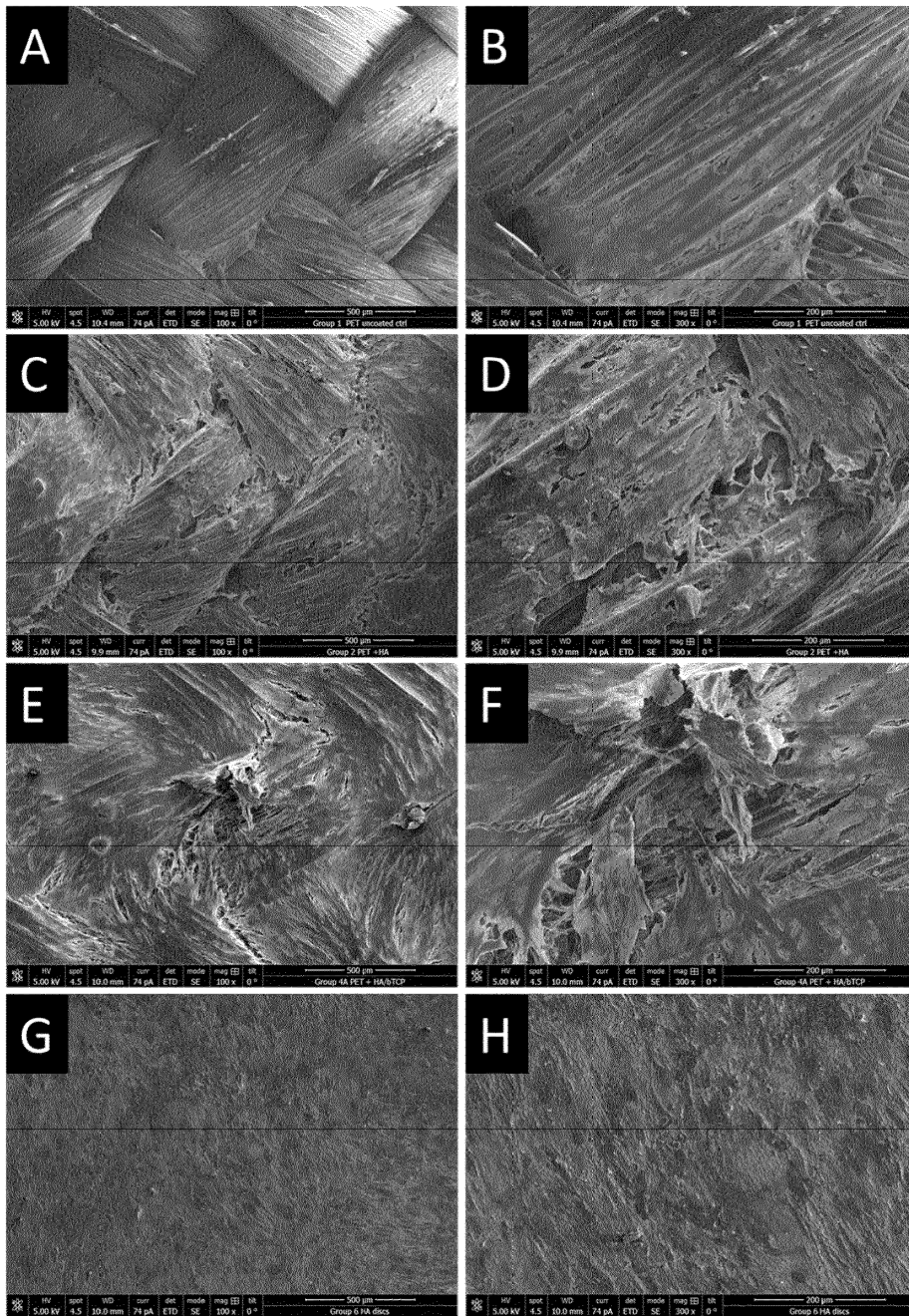


Fig. 3

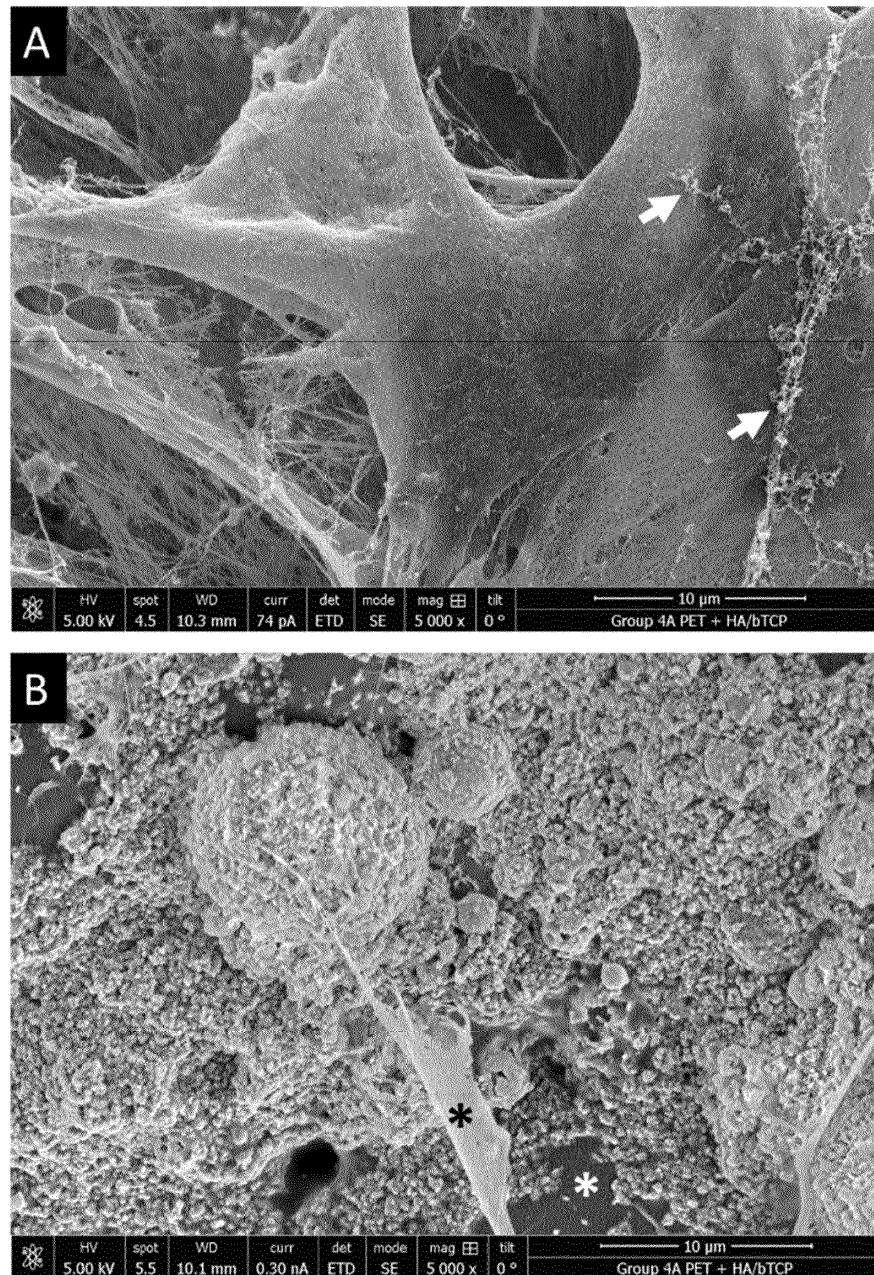


Fig. 4

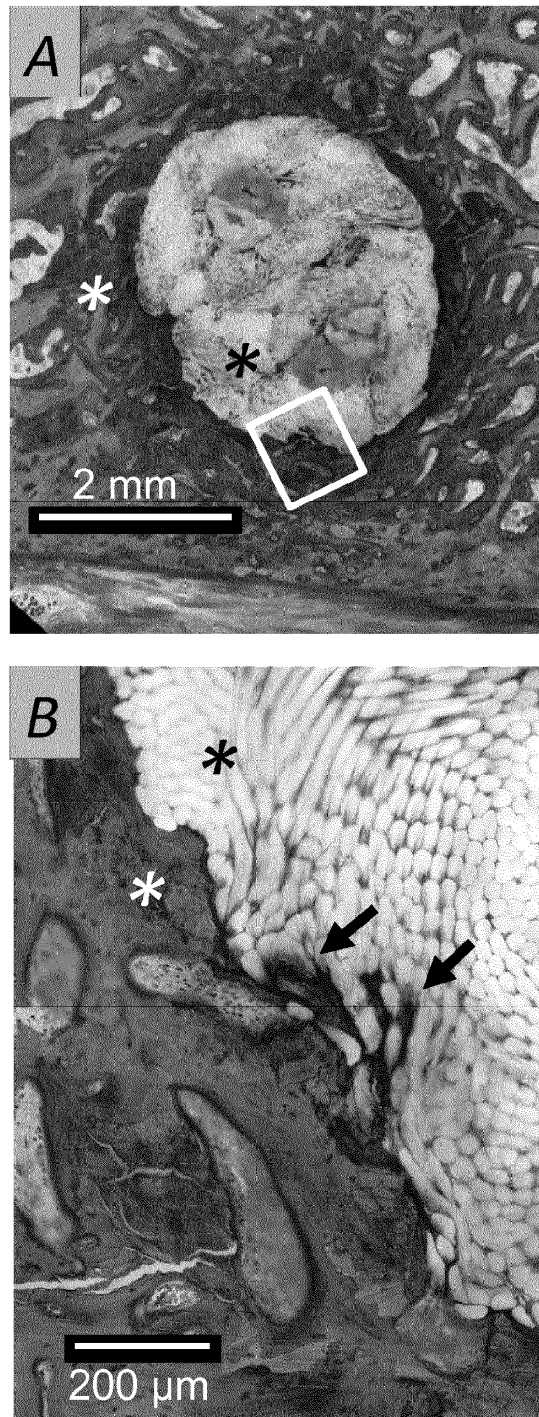


Fig. 5