



Rompiendo la barrera bioinerte en resinas: desarrollo de un nuevo polímero para reemplazo óseo

Celia Rufo-Martín¹, Diego Infante-García², José Díaz-Álvarez¹, Henar Miguélez¹, George Youssef³

¹ Departamento de Ingeniería Mecánica, Universidad Carlos III de Madrid, cruf@ing.uc3m.es, jodiaz@ing.uc3m.es, mhmiguel@ing.uc3m.es

² Instituto de Ingeniería Mecánica y Biomecánica– I2MB, Departamento de Ingeniería Mecánica y Materiales, Universitat Politècnica de València, dieingar@upv.es

³ Experimental Mechanics Laboratory, Department of Mechanical Engineering, San Diego State University, gyoussef@sdsu.edu

La medicina personalizada se ha expandido en todos sus posibles vectores durante los últimos años. Uno de estos campos es el desarrollo de implantes a medida, facilitado tanto por los avances en segmentación de imágenes médicas como por los últimos progresos en tecnologías de fabricación aditiva. Sin embargo, el desarrollo de nuevos materiales biocompatibles sigue encontrándose con el problema de superar las propiedades bioinertes de los mismos. Esto produce que los materiales carezcan de las capacidades para promover el crecimiento de tejido circundante o acelerar procesos de curado. En este trabajo exponemos todos los pasos para la obtención final de piezas impresas mediante mSLA con agentes antibacterianos y promotores de generación de hueso. Esta resina polimérica se caracterizó química- y termo-mecánicamente para asegurar un correcto comportamiento una vez colocado en el lugar de implantación. Adicionalmente, ensayos de nanoindentación se realizaron para esclarecer el comportamiento a escala celular y confirmar la correcta integración. Los resultados demostraron que la resina expuesta tiene comportamiento mecánico muy similar a diversas regiones del hueso además de poder obtenerse geometrías complejas en miniatura con la misma. Así, nuestro polímero se manifiesta como un material funcional, fabricable con cualquier impresora de resina y de vanguardia que se eleva entre las opciones del mercado actual.

1. Introducción

La medicina personalizada es un campo que está despegando en los últimos años, por tanto, el desarrollo de materiales avanzados fabricables mediante impresión 3D es fundamental para facilitar nuevos tipos de terapia, incluyendo dispositivos portátiles para radioterapia, administración de fármacos, modelos anatómicos para planificar cirugías e implantes para reemplazar tejidos. No obstante, la situación tecnológica actual es que los materiales biocompatibles disponibles no pueden utilizarse debido a su condición de bioinertes. Por ejemplo, los materiales bioinertes utilizados hasta la fecha han restringido aplicaciones como las craneoplastias, debido a su poca interacción con el cuerpo [1]. Por esto, presentamos en este artículo una nueva clase de resinas más avanzadas e imprimibles bautizadas *osseoPRINT*, que mejoran las soluciones actuales en varios aspectos: hibridación con agentes antibacterianos y osteoinductores, un proceso de síntesis sencillo y optimizado, compatible con técnicas actuales de impresión 3D y posibilidad de adaptar a otras. Las resinas *osseoPRINT*, por tanto, rompen la barrera bioinerte en aplicaciones médicas personalizadas.

Los avances en nuevos materiales para medicina personalizada han divergido en varias direcciones, algunas enfocadas en la biología (ej. extracción de tejidos de animales para su implantación en humanos [2] o el uso de células madre [3]) mientras que otros tienen un enfoque más ingenieril (como materiales bio-simulantes con células integradas, impresión 3D de órganos y fabricación de implantes con geometrías complejas). Si bien los enfoques más biológicos están resultando prometedores, su temprano estado y las preocupaciones éticas asociadas suponen obstáculos lo suficientemente significativos como para ya tener una aplicación práctica. Por el contrario, el desarrollo de materiales y estructuras complejas en ortopedia ofrece soluciones viables a corto plazo debido a su viabilidad científica, tecnológica y económica. Dentro de la investigación de materiales avanzados, los polímeros y sus compuestos son los más adecuados para la personalización de soluciones médicas, como reemplazos óseos debido a su facilidad para procesarlos, compatibilidad mecánica y estructural, su estabilidad y capacidad de hibridación, y su agilidad para sintetizarse y fabricarse [4]. Sin embargo, este campo de polímeros biocompatibles para fabricación aditiva ha estado estancada debido a la disponibilidad limitada de materiales bioinertes y biocompatibles para impresión 3D.

Los materiales bioinertes han sido una de las piedras angulares del desarrollo de terapias desde el inicio de la medicina personalizada, proporcionando soluciones temporales y duraderas para diversas patologías [5]. Cuando la regeneración tisular no es posible, como en muchos casos en el campo de la ortopedia, polímeros como el polimetil metacrilato (PMMA), el polietileno de ultra alto peso molecular (UHMWPE) y el poli(éter-éter-cetona) (PEEK) han sido ampliamente utilizados debido a su biocompatibilidad, bajo coste comercial, su estado bioinerte en el cuerpo, estabilidad persistente en el tiempo y buen rendimiento [6]. Sin embargo, los efectos secundarios del uso de estos materiales en ortopedia, como los métodos convencionales para su fabricación e integración, pueden comprometer la salud del paciente. El PMMA, por ejemplo, tiene una reacción de polimerización exotérmica que puede poner en peligro el tejido circundante o, en el caso de no polimerizar adecuadamente, los monómeros tóxicos pueden interactuar con el cuerpo [7]. La fabricación aditiva (FA) surge como una oportunidad para personalizar implantes específicos basados en imágenes médicas, permite incorporar funcionalidad -bioactividad- mediante la hibridación de materiales, y, en última instancia, mejorar la calidad de vida del paciente y su atención médica [8]. Las técnicas de FA superan las limitaciones actuales en cuanto a la generación de estructuras complejas que puedan adaptarse geométricamente a las que naturalmente aparecen en el cuerpo, además de poder basarse en segmentaciones de imágenes médicas de alta calidad. Por esto, la fabricación aditiva, los polímeros funcionales y la ortopedia personalizada son los tres pilares para el sistema de resinas propuestas en este trabajo.

Dentro de los distintos materiales bioinertes que simulen el comportamiento del hueso, el polimetil metacrilato (PMMA) se sigue manteniendo como uno de los más usados y seguros según la Food and Drug Administration para aplicaciones reemplazos en craneoplastias y ortopédicas debido a su estabilidad termomecánica, facilidad para fotopolimerizarse y toxicidad mínima [9-11]. Para mejorar las propiedades termomecánicas del PMMA, algunos autores han explorado reticular el PMMA con otros polímeros. El dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA), un oligómero, se ha estudiado a menudo en su estado polimerizado y como agente reticulador para PMMA y metil metacrilato (MMA) en implantes [12]. Además, mediante la incorporación de nanopartículas en una base de poli(MMA-co-EGDMA) reticulado con PMMA puede mejorar la biocompatibilidad del material. En concreto, las nanopartículas de óxido de plata (Ag₂O NP) conocidas por sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y antioxidantes, se han utilizado ampliamente como bio-dopantes, demostrando una baja citotoxicidad en concentraciones adecuadas [13]. La hidroxiapatita (nHAp) es un material sintético muy similar a la composición mineral del hueso que promueve la osteointegración estimulando la proliferación de osteoblastos y el crecimiento de hueso [14]. Por tanto, hibridar estos compuestos con una resina biocompatible puede ser de gran beneficio para su aplicación en el campo bioingenieril.

En este artículo, se presenta la síntesis del material *osseoPRINT* y su impresión en 3D mediante técnicas de *mSLA*. Las probetas impresas luego se caracterizan química mediante espectroscopía y termomecánicamente con análisis dinámicos mecánicos en función de temperatura para evaluar su aplicación como reemplazos óseos. Además, se evalúan sus propiedades mecánicas en escala nanoscópica y verificar su compatibilidad con el tejido circundante.

Los resultados demuestran que estas generaciones de resinas, además de ser fácilmente imprimibles, poseen propiedades muy deseables en la ortopedia y otros campos donde el remplazo óseo sea necesario.

2. Materiales y métodos

2.1. Preparación de osseoPRINT

La base de la resina fotopolimerizable, *osseoPRINT*, se sintetizó como descrito previamente por los autores en [15], utilizando varios componentes poliméricos de Sigma-Aldrich sin modificación o purificación: metil metacrilato (MMA), dimetilacrilato de etilenglicol (EGDMA) y polimetil metacrilato (PMMA). La **Figura 1** resume todos los pasos que se describen a continuación. El MMA y el EGDMA se mezclaron al 50:50 y, posteriormente, se añadió un 2.5% m/m de PMMA en polvo. La mezcla se puso en un agitador magnético durante 3 h y 30 min a 300 rpm y 50 °C. Los valores de tiempo, velocidad y temperatura se ajustaron para evitar que el efecto de Trommsdorff autoacelerase la polimerización entre el MMA y el EGDMA. Una vez el PMMA ya se ha disuelto en su monómero, se lleva a un mezclador planetario para que el fotoiniciador, BAPO, se pueda incorporar correctamente. Cabe destacar que para evitar que el fotoiniciador actúe debido a los rayos UV del sol, la mezcla, una vez añadido el BAPO, se almacena en botellas naranjas cuyo pigmento bloquea el paso de la longitud de onda indeseada.

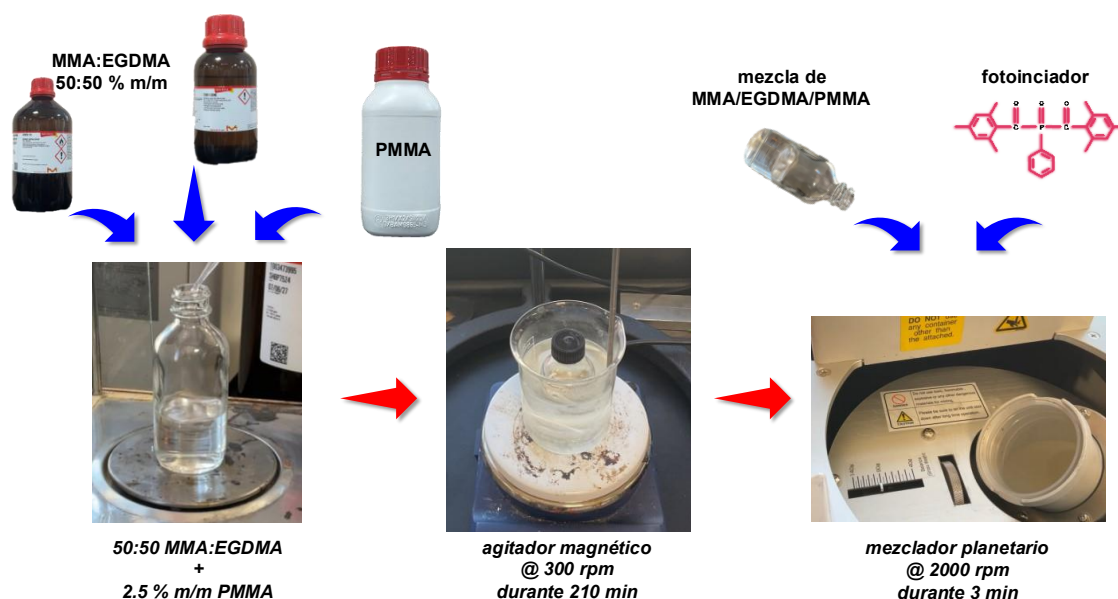


Figura 1. Pasos para la generación de la resina *osseoPRINT*. Primero se añaden todos los componentes en una escala, a continuación, se mezclan en un agitador magnético y, finalmente, se le añade el fotoiniciador en un mezclador planetario.

Además, se obtuvieron otras generaciones de resina incluyendo componentes osteoinductores (nanohidroxiapatita, nHAp) y antibacterianos (óxido de plata, Ag₂O NP) al 0.5 m/m en solitario, más una combinación de 0.5 % m/m de nHAp + 0.5 % m/m Ag₂O NP. El procedimiento fue el mismo que el detallado anteriormente añadiendo las nanopartículas después de la agitación magnética en el mezclador planetario. Se mantuvo la mezcla durante un día aproximadamente y luego se continuó el último paso descrito en la **Figura 1**. Por último, recalcar que para realizar la mezcla se tuvo en cuenta los procesos fluídicos de las nanopartículas, asegurando una dispersión de las mismas en la resina en todo momento.

2.2. Impresión y post-procesado

La impresión de las probetas para su caracterización se hizo con una impresora *mSLA* (Anycubic Photon Mono 2, Anycubic) debido a su buena resolución y facilidad para fabricar estructuras complejas. Para evitar que sustancias volátiles del laboratorio afectasen al proceso de fotopolimerización se hicieron un par de modificaciones en la cubierta de la impresora y así asegurar un entorno de gas inerte. Se taladraron dos agujeros, como se indica en la Figura 2: uno para la entrada de nitrógeno (a 0.75 MPa y 1.5 l/min) y otro arriba para purgarlo. Los parámetros de impresión se optimizaron previamente, quedando en 30 s de tiempo inicial t_{inicial} (las primeras capas) y 10 s de exposición $t_{\text{exposición}}$ en las siguientes. Debido a las interacciones ópticas de los rayos UV con las nanopartículas, para las generaciones de *osseoPRINT* con nHAp y Ag₂O NP, se subieron los tiempos a $t_{\text{inicial}} = 80$ s y $t_{\text{exposición}} = 60$ s. La velocidad de aproximación y de retracción se mantuvo constante a 4 y 6 mm/s, respectivamente. Por otro lado, las impresiones se curaron en un horno a 60 °C durante 40 min, con una lámpara de UV encima. Para asegurarse de que las probetas recibían la radiación uniformemente, se colocaron sobre una mesa con placas solares

que activaban el giro y a los 20 minutos se les daba la vuelta. Las geometrías impresas fueron de $60 \times 13 \times 1.85$ mm, que corresponde con las dimensiones de una probeta de análisis dinámico mecánico (DMA) de acuerdo a las indicaciones de fabricante del equipo (TA Instruments).

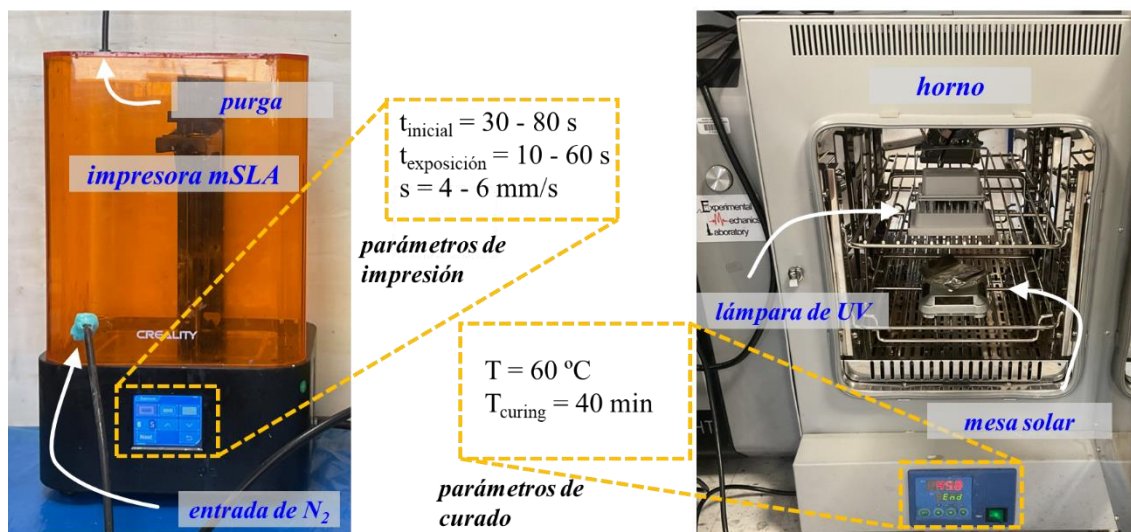


Figura 2. Impresora mSLA modificada para fabricar correctamente las probetas junto con los parámetros de impresión. En la derecha el horno modificado para terminar de curar las piezas.

La estructura de la resina de MMA, EGDMA y PMMA está caracterizada por la polimerización que induce el fotoiniciador, BAPO. Este iniciador es de tipo I, lo cual implica que bajo la irradiación de rayos UV se produce una escisión alfa de los enlaces carbono-fósforo, generando radicales reactivos que activan los dobles enlaces del metacrilato, creando así un radical libre. Estos radicales libres inician la reacción en cadena, donde los carbonos que pierden el doble enlace se convierten en la columna vertebral del polímero. En el caso de añadir el oligómero EGDMA, los dos grupos MMA, unidos por el grupo etilenglicol, forman parte de dos cadenas diferentes, lo que da lugar a enlaces cruzados químicos entre ellas. Como resultado, el MMA y el EGDMA se convierten en poli(MMA-co-EGDMA). La Figura 3 muestra un esquema visual de los componentes químicos durante la polimerización. Con la energía proporcionada por el BAPO, cadenas reticuladas de poli(MMA-co-EGDMA). El PMMA, por otro lado, se mantiene disperso en la fórmula, funcionando como un plastificador para facilitar la impresión.

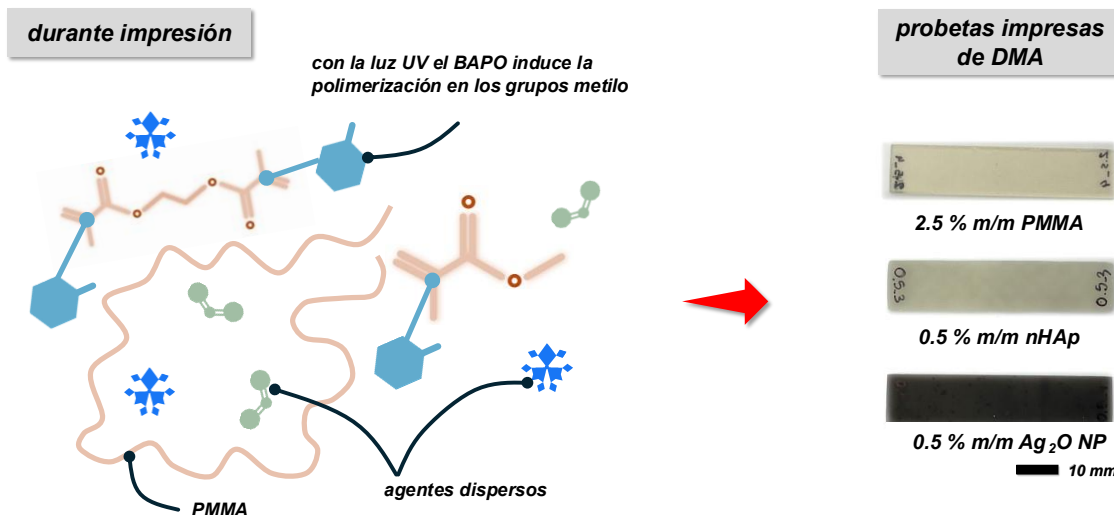


Figura 3. Esquema de las mecánicas ocurriendo durante la polimerización de la resina con un 2.5 % m/m de PMMA. Abajo a la izquierda se muestran las probetas impresas en 3D para diferentes casos de hibridación.

2.3. Caracterización química

La composición química se investigó utilizando espectroscopía FTIR (Nicolet iS5, Thermo Fischer Scientific). Las muestras se llevaron impresas y se analizaron en un rango de 400 a 2000 cm^{-1} de longitud de onda para obtener la región de huella dactilar del polímero.

2.4. Caracterización termomecánica

Las propiedades termomecánicas (viscoelásticas) se extrajeron mediante ensayos de análisis mecánico dinámico (DMA), realizados en un Discovery DMA 850 de TA Instruments. Se utilizó la configuración de doble viga en voladizo a una frecuencia de 1 Hz y 10 μm de amplitud, con un $n=3$. Para obtener la respuesta de temperatura se llevó a cabo un ensayo en función de temperatura, de 35 a 190 $^{\circ}\text{C}$, a una tasa de 5 $^{\circ}\text{C}/\text{min}$.

2.5. Caracterización nanomecánica

Por último, se llevaron las probetas a un nanoindentador (NanoTest Vantage, Micro Materials) para obtener el módulo de indentación de la resina impresa. Se utilizó una fuerza de 100 mN y se indentaron las configuraciones en 9 puntos en forma de cuadrícula de 3 x 3.

3. Resultados y discusión

3.1. Caracterización química

Los componentes químicos de las resinas *osseoPRINT* se evalúan con la respuesta física de la espectroscopía FTIR. La Figura 4 compila la respuesta vibracional del polímero para el rango de longitudes de onda estudiados. Como se puede ver, independientemente de la hibridación, todas las configuraciones demostraron vibrar a las longitudes de onda características de los grupos de la resina polimerizada. En orden decreciente, se pueden ver los picos relacionados a la vibración de flexión del grupo carbonilo $\text{C}=\text{O}$ ($\lambda = 1719 \text{ cm}^{-1}$) y la de doble enlace $\text{C}=\text{CH}_2$ ($\lambda = 1636 \text{ cm}^{-1}$). También, se ven reflejados los picos asociados a la vibración simétrica de flexión del $\text{C}-\text{H}_2$ y el $\text{C}-\text{H}_3$ ($\lambda = 1445 \text{ cm}^{-1}$), la asimétrica del $\text{C}-\text{O}-\text{C}$ ($\lambda = 1145 \text{ cm}^{-1}$), la no-simétrica en el plano del $\text{O}-\text{CH}_3$ ($\lambda = 960, 980 \text{ cm}^{-1}$). En la concentración de óxido de plata no se vio reflejado ningún pico adicional, pero en las hibridaciones con hidroxiapatita se puede apreciar un pico el 574 cm^{-1} , atribuido a la vibración de flexión del grupo PO_3^{3-4} de la hidroxiapatita (marcado en la **Figura 4**).

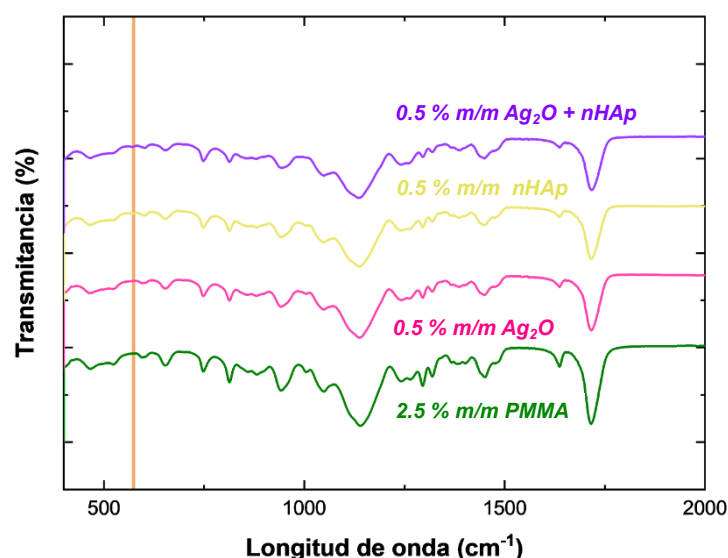


Figura 4. Respuesta química de las generaciones estudiadas de *osseoPRINT*, incluyendo la resina base al 2.5 % m/m de PMMA, y las hibridaciones con nHAp y Ag_2O al 0.5 % m/m. En morado se muestra la configuración incluyendo ambas.

3.2. Caracterización termomecánica

Las aplicaciones pensadas para esta resina fotopolimerizable son biomédicas; en concreto, implantes de reemplazo de hueso. Por esta razón, es necesario que posea unas propiedades mecánicas que simulen al tejido óseo, véase: comportamiento mecánico que no induzca retracción ósea, componentes en la escala nanoscópica que mejoren la aceptación y vida útil, y cuyas características térmicas y temporales (viscoelasticidad) pueda resistir los escenarios con cargas dinámicas (movimientos del día a día, caídas, pequeños impactos, etc). La respuesta termomecánica de las distintas generaciones de resina *osseoPRINT* se puede observar en la **Figura 5**, donde se recopila el módulo elástico (E') y el viscoso (E'') de las probetas.

Empezando por el módulo elástico dinámico E' (representado en la **Figura 5a**), se puede observar una tendencia decreciente en función de la temperatura al alejarse de la región vítrea y entrar en el estado gomoso. Esta tendencia está entrelazada a la composición química del polímero, revelando el grado de reticulación que se ha generado durante el proceso de fotopolimerización. Como se comentó en el apartado de impresión, los monómeros de MMA y los oligómeros de EGDMA tras la exposición a luz UV se polimerizan formando un polímero reticulado a través del doble grupo de metacrilato que tiene el EGDMA. Al estar unidos, el polímero no puede fluir con tanta facilidad

como si de puro PMMA se tratase, lo que explica que módulo para la resina base (poli(MMA-co-EGDMA) + 2.5 % m/m PMMA) se reduzca únicamente en torno al 50 % entre la temperatura inicial y final del ensayo, yendo de 3200 a 1575 MPa. Esto demuestra que la resina base se puede fotopolimerizar sin problemas dentro de la impresora de *mSLA* alcanzando una estructura reticulada con buena estabilidad termomecánica.

Por otro lado, esta estabilidad termomecánica también se vio reflejada en el módulo viscoso E'' (**Figura 5b**), donde los valores reducidos reflejan una disipación de energía limitada. Es decir, se puede considerar que los materiales *osseoPRINT* tienen un comportamiento prácticamente elástico, con baja componente viscosa. Adicionalmente, si calculamos el módulo efectivo, dado por la siguiente ecuación:

$$E_{ef} = \sqrt{E'^2 + E''^2}$$

, se puede observar que el módulo efectivo E_{ef} es aproximadamente igual al elástico a lo largo del rango de temperaturas estudiado, exceptuando las regiones de transición. Este módulo viscoso también deja entrever la reticulación de las resinas *osseoPRINT* mediante la aparición de dos picos en torno a 60 °C y 120 °C, propio de copolímeros de bloque.

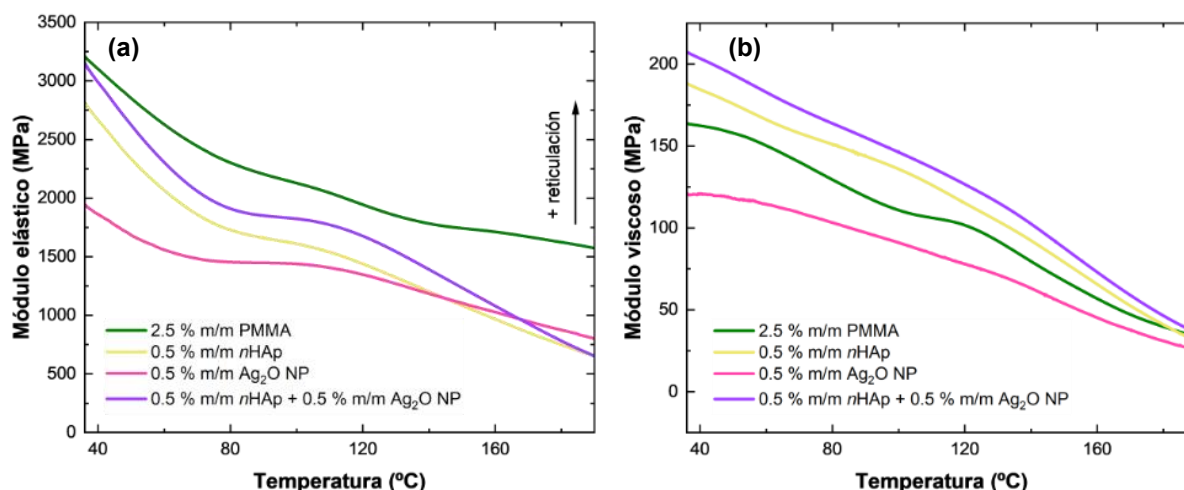


Figure 5. El módulo elástico (a) y viscoso (b) de las configuraciones estudiadas de *osseoPRINT*.

Por otro lado, el comportamiento termomecánico cambió ligeramente con la adición de los agentes antibacterianos y osteoinductores. En el caso de la adición del óxido de plata, la tendencia de la resina base es la misma, pero con valores reducidos (ej. para E' de 3200 a 1941 MPa, y para E'' de 163.8 a 120.3 MPa al inicio), ya que las nanopartículas pueden entorpecer las mecánicas de los monómeros durante la polimerización, reduciendo el movimiento de las cadenas. La hidroxiapatita también redujo el módulo elástico (3200 MPa → 2803 MPa) al funcionar como inhibidores de transferencias de carga debido a unas propiedades mecánicas diferentes (módulo elástico 114 GPa y una densidad de 3.14 g/cm³) en comparación con la matriz del copolímero y variaciones de geometría en las nanopartículas. Con respecto a esto último, la morfología de las partículas puede provocar que no haya una perfecta adhesión de estas en la matriz y provoquen un efecto de huecos. Además, en el módulo viscoso se puede observar como este es mayor para el que incluye hidroxiapatita, ya que este comportamiento de “huecos” más unas cadenas de copolímeros más cortas, propicia que se disipe mejor la energía. Por último, la configuración que incluía *nHAp* y *Ag₂O* obtuvo valores de E' muy similares a la resina base (3151 MPa y 3200 MPa, respectivamente) al inicio del rango estudiado, pero, como con las anteriores hibridaciones, rápidamente se relajó al aumentar la temperatura. Este fenómeno se debe a un producto la adición de *nHAp* y *Ag₂O*, por lo que la resina final tiene cadenas más cortas en vez de ser un copolímero reticulado de alto peso molecular que mantiene más estabilidad térmica. Asimismo, el módulo viscoso de esta resina es el más elevado a lo largo de todo el rango térmico, explicado por los razonamientos mencionados previamente.

También se puede observar cómo los picos de transición vítrea se han relajado para las configuraciones híbridas y no pueden apreciarse como para el 2.5 % m/m PMMA. La explicación detrás de esto está relacionada a las interacciones nanopartículas-matriz polimérica, que impide un cambio brusco de comportamiento en el polímero al aumentar la temperatura y se tiene pico amplio donde ambas T_g están fusionadas. No obstante, si se calcula la relación tan (δ), siendo esta el cociente E'/E'' , se podrían observar estos picos ligeramente desplazados hacia temperaturas mayores (aumento de nanopartículas → menor capacidad de relajación → aumento de T_g).

Por último, las generaciones de *osseoPRINT* que se han fabricadas son termomecánicamente aptas para algunos los implantes de hueso (craneoplastias y maxilofaciales). Si se tiene en cuenta que la aplicación está pensada para funcionar a temperatura corporal, podemos calcular el módulo efectivo de las cuatro configuraciones a 37 °C. En la **Tabla 1** se recogen los valores del módulo elástico, viscoso y efectivo. La hibridación con *nHAp* y *Ag₂O* NP

consigue alcanzar unos valores de módulo efectivo de $E_{ef} \sim 3112$ MPa, muy similar al del tejido óseo en ciertas partes del cuerpo. Esto demuestra que estas resinas *osseoPRINT* son apropiadas para implantes óseos en zonas con carga moderada, incluso tras añadir agentes que mejoran la biocompatibilidad en el cuerpo.

Tabla 1: Módulo elástico, viscoso y efectivo para las configuraciones estudiadas a la temperatura basal del cuerpo humano (37 °C).

configuración de <i>osseoPRINT</i>	E' (MPa)	E'' (MPa)	E_{ef} (MPa)
2.5 % m/m PMMA	3169.41	201.28	3175.79
0.5 % m/m Ag ₂ O NP	1919.06	120.27	1922.83
0.5 % m/m nHAp	2772.65	187.28	2778.98
0.5 % m/m Ag ₂ O NP + 0.5 % m/m nHAp	3105.09	206.33	3111.94

3.3. Caracterización nanomecánica

Tras analizar el comportamiento a gran escala de las resinas mediante los ensayos de DMA, se evaluó a nanoescala para evaluar su integración a nivel tisular con los tejidos circundantes a los futuros implantes. Para ello se extrajo el módulo elástico de indentación de las curvas de fuerza-desplazamiento (**Figura 6**). Este valor se obtiene de las curvas de fuerza-desplazamiento al entrar en contacto una punta Berkovich con la superficie de una probeta impresa con *osseoPRINT*. El módulo está definido por la ecuación:

$$\frac{1}{E^*} = \frac{1 - \nu_{mat}^2}{E_{mat}} + \frac{1 - \nu_{ind}^2}{E_{ind}}$$

, donde E^* es el módulo elástico de la superficie por indentación y E_{mat} , E_{ind} , ν_{mat} y ν_{ind} son los módulos elásticos y coeficientes de Poisson del material estudiado y el indentador.

En la **Figura 6a** se puede observar una indentación para cada configuración. Como se esperaba, la adición de los agentes modifica la rigidez de la resina base, sobre todo en el caso de la hidroxiapatita. Estas nanopartículas cerámicas tienen una rigidez mucho mayor a la de la matriz de la resina debido a su estructura molecular regular e impiden la penetración del indentador por casi 1 mm tanto para la configuración de 0.5 % nHAp, como para la combinada con Ag₂O NP.

En la **Figura 6b** está representado el módulo elástico de indentación para las cuatro configuraciones. En general, los valores de las resinas están en torno a 5 GPa, muy similares a anatomías como el cráneo [16]. En el caso de la resina base, el E^* es de 4.95 ± 0.20 GPa, mientras que con la adición de los dopantes antibacterianos y osteoinductores cambió. Al añadir nHAp, como se explicó en el párrafo anterior, el material se rigidizó, pasando a 5.73 ± 0.49 GPa con 0.5 % m/m nHAp, y a 5.17 ± 0.46 GPa en la configuración final con óxido de plata también. El último efecto que se puede ver, tanto en la resina base como en la final con los dos agentes, es que las nanopartículas de Ag₂O suaviza el comportamiento nanomecánico. En métricas, la adición de Ag₂O disminuye el módulo elástico de indentación en un 5.48 % para la resina base, y 9.7 % para la de 0.5 % m/m nHAp. No obstante, todos los valores recogidos están dentro de un espectro apropiado para su implantación, demostrando así que a nivel nanoscópico estas resinas también tienen un comportamiento similar al del hueso humano.

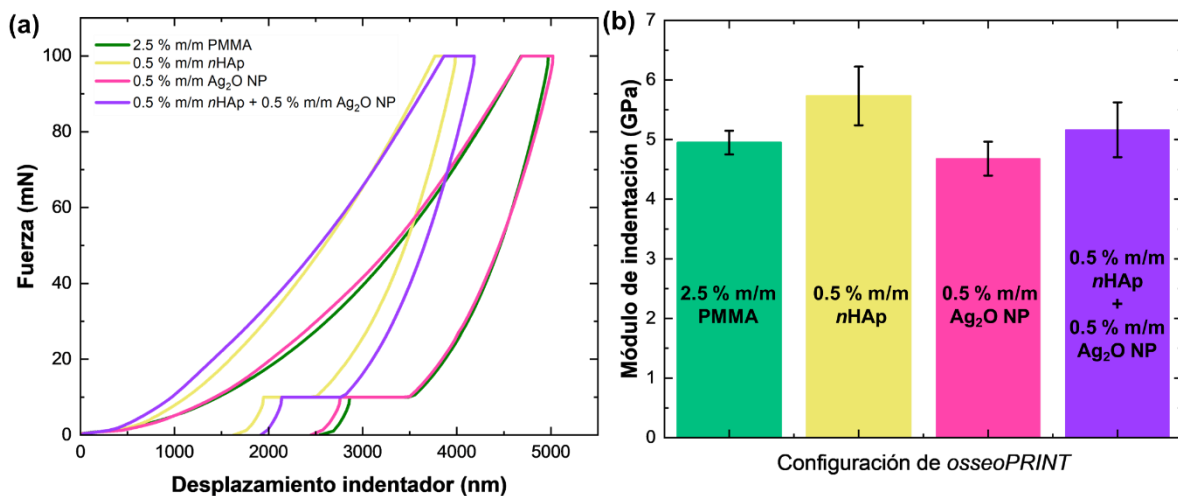


Figura 6. (a) Fuerza-desplazamiento característica de una de las indentaciones hechas en las diferentes configuraciones de *osseoPRINT*. (b) Módulo elástico de indentación de las cuatro configuraciones estudiadas en el trabajo.

4. Conclusiones

En este trabajo se ha presentado una metodología para sintetizar y caracterizar nuevas resinas (*osseoPRINT*) biocompatibles diseñadas específicamente para la fabricación aditiva por *mSLA* de implantes óseos. La base se preparó con MMA, EGDMA y PMMA, añadiendo más tarde nanopartículas antibacterianas (Ag_2O) y osteoinductores (HAP). En las investigaciones fisicoquímicas, todas las configuraciones estudiadas mostraron vibraciones características de los enlaces del copolímero impreso. En cuanto a las propiedades termomecánicas, los resultados se asemejaron al tejido óseo en huesos como el cráneo incluso a temperatura corporal, además de no perder mucho módulo elástico incluso a altas temperaturas. Esto, además de demostrar su aplicabilidad, revela su buena estabilidad térmica. Por último, también se ha validado que estas propiedades se mantienen a nivel nanoscópico, por lo que tendría una buena interacción a nivel tisular. Por tanto, esta nueva generación de resinas *osseoPRINT* marca un antes y un después en el uso de resinas biocompatibles para reemplazos óseos a través de tecnologías accesibles y sencillas.

5. Agradecimientos

Los autores agradecen la financiación interna de movilidad de la Universidad Carlos III de Madrid, y al MCIN/AEI/10.13039/501100011033 y la European Union NextGenerationEU/PRTR por respaldar el proyecto PDC2021-121368-C21, al MCIN/AEI/10.13039/501100011033 por los proyectos PID2020-112628RA-I00 y PID2020-118480RB-C22, y a la Generalitat Valenciana por el CIAPOS/2021/271. Adicionalmente también agradecer el apoyo de la National Science Foundation bajo el proyecto n°. 2035663, del U.S. Department of Defense (proyectos W911NF1410039, W911NF1810477, W911NF2310150, and N00174-23-1-0009), y del programa de estancias senior de Fulbright US-Spain.

6. Referencias

- [1] Zheng Z., Liu P., Zhang X., Xin J., Wang Y., Zou X., Mei X., Zhang S., Zhang S., “Strategies to improve bioactive and antibacterial properties of polyetheretherketone (PEEK) for use as orthopedic implants”, *Materials Today Bio* **16**, 100402 (2022).
- [2] Shih S., Askinas C., Caughey S., Vernice N., Berri N., Dong X., Spector J.A. “Sourcing and development of tissue for transplantation in reconstructive surgery: A narrative review”, *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery* **83**, 266-275 (2023).
- [3] Liu J., Liang X., Lin F., Ma X., Xin Y., Meng Q., Zhuang R., Zhang Q., Han W., Gao L., He Z., Zhou X., Liu Z., “Intramyocardial injected human umbilical cord-derived mesenchymal stem cells (HucMSCs) contribute to the recovery of cardiac function and the migration of CD4⁺ T cells into the infarcted heart via CCL5/CCR5 signaling”, *Stem Cell Research & Therapy* **13**, 247 (2022).
- [4] Shekhawat D., Singh A., Bhardwaj A., Patnaik A., “A Short Review on Polymer, Metal and Ceramic Based Implant Materials”, *IOP Conference Series: Materials Science and Engineering*, **1017**, 012038 (2021).
- [5] Ajmal S., Hashmi F.A., Imran I., “Recent progress in development and applications of biomaterials”, *Materials Today: Proceedings*, **62(1)**, 385-391 (2022).
- [6] Bose S., Bandyopadhyay A., *Materials and Devices for Bone Disorders*, Elsevier, Ámsterdam (2017).
- [7] Tomazela L., Cruz M. A. E., Nascimento L. A., Fagundes C. C., da Veiga M. A. M. S., Zamarioli A., Bottini M., Ciancaglini P., Brassesco M. S., Engel E. E., Ramos A. P., “Fabrication and characterization of a bioactive polymethylmethacrylate-based porous cement loaded with strontium/calcium apatite nanoparticles”, *Journal of Biomedical Materials Research*, **110(4)**, 812-826 (2022).
- [8] Kalaithendral K., Karuppudaiyan S., Roy S., “Design and analysis of multi-material structures of 3D printed implants of mandible”, *Biomedical Physics & Engineering Express*, **9**, 065020 (2023).
- [9] Setter R., Schmöltzer S., Rudolph N., Moukhina E., Wudy K., “Modeling of the curing kinetics of acrylate photopolymers for additive manufacturing”, *Polymer engineering & Science*, **63(7)**, 2149-2168 (2023).
- [10] Schimpf V., Asmacher A., Fuchs A., Brunchmann B., Mülhaupt R., “Polyfunctional Acrylic Non-isocyanate Hydroxyurethanes as Photocurable Thermosets for 3D Printing”, *Macromolecules*, **52(9)**, 3288-3297 (2019).
- [11] Voet V. S. D., Strating T., Schnelting G. H. M., Dijkstra P., Tietema M., Xu J., Woortman A. J. J., Loos K., Jager J., Folkersma R., “Biobased Acrylate Photocurable Resin Formulation for Stereolithography 3D Printing”, *ACS Omega*, **3(2)**, 1403-1408 (2018).
- [12] Chang S., Lee J.Z. W., Ranganath A. S., Ching T., Hashimoto M., “Poly(ethylene-glycol)-Dimethacrylate (PEGDMA) Composite for Stereolithographic Bioprinting”, *Macromolecular Materials and Engineering*, **309(11)**, 2400143 (2024).

- [13] Stabryla L. M., Johnston K. A., Diemler N. A., Cooper V. S., Millstone J. E., Haig S., Gilbertson L. M., “Role of bacterial motility in differential resistance mechanisms of silver nanoparticles and silver ions”, *Nature Nanotechnology*, **16**, 996-1003 (2021).
- [14] Liu Y., Rath B., Tingart M., Eschweiler J., “Role of implants surface modification in osseointegration: A systematic review”, *Journal of Biomedical Materials Research Part A*, **108(3)**, 470-484 (2019).
- [15] Rufo-Martín C., Infante-García D., Díaz-Álvarez J., Miguélez H., Youssef G., “Printable and Tunable Bioresin with Strategically Decorated Molecular Structures”, *Advanced Materials*, **37(4)**, 2412338 (2025).
- [16] Zhai X., Nauman E. A., Moryl D., Lycke R., Chen W. W., “The effects of loading-direction and strain-rate on the mechanical behaviors of human frontal skull bone”, **103**, 103597 (2020).