



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 363 046**

51 Int. Cl.:
A61L 27/56 (2006.01)
A61L 27/06 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08151660 .1**
96 Fecha de presentación : **20.02.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **1980276**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **15.10.2008**

54 Título: **Grano o gránulo poroso de implante.**

30 Prioridad: **22.02.2007 SE 0700457**
22.02.2007 US 902500 P
06.11.2007 PCT/SE2007/000984

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
19.07.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
19.07.2011

73 Titular/es: **TIGRAN TECHNOLOGIES AB.**
Medeon Science Park
205 12 Malmö, SE

72 Inventor/es: **Bjursten, Lars Magnus;**
Mjöberg, Bengt y
Axén, Niklas

74 Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 363 046 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

Grano o gránulo poroso de implante

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un implante, en la forma de al menos un grano o gránulo, con efectos antiinflamatorios o antibacterianos, o ambos, cuyo implante está destinado a implantación en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal.

10

Antecedentes de la invención

Es sabido que las operaciones y las lesiones en el cuerpo frecuentemente ocasionan inflamación y/o infecciones, lo que es también el caso en lo que respecta a implantaciones, en especial en lo referente al tejido óseo, por ejemplo, las articulaciones de las caderas y las aplicaciones dentales.

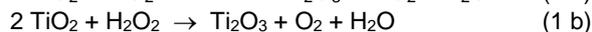
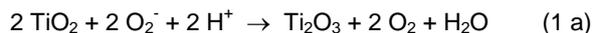
15

Cuando el titanio se expone al aire o al agua, se forma espontáneamente una capa de óxido. Esta capa de óxido formada espontáneamente tiene un grosor de 4-10 nm y consiste principalmente en TiO_2 , $Ti(IV)$, con cantidades menores de $Ti(III)$ y $Ti(II)$ presentes en el óxido (véase las referencias bibliográficas 1, 3 y 4).

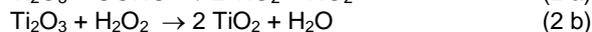
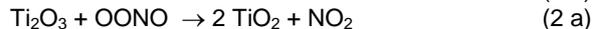
20

Los efectos antiinflamatorios y antibacterianos del titanio están basados en las propiedades químicas del TiO_2 en su superficie, y pueden actuar de varios modos diferentes, todos ellos relacionados con la superficie específica expuesta. Como se ha indicado anteriormente (referencia 2), el TiO_2 posee la capacidad de limpiar directamente las especies de oxígeno reactivas (ROS). Un mecanismo posible es mediante un conjunto de reacciones catalíticas redox que ha sido sugerido por la ruptura de peróxido de hidrógeno, superóxidos y peroxinitritos sobre superficies de dióxido de titanio (referencias 2 y 5):

25



30



De especial interés en lo que respecta a los efectos antibacterianos del titanio, es la posibilidad de que el TiO_2 puede reaccionar también directamente con H_2O_2 y formar un gel de peroxi-Ti, $TiOOH(H_2O)_n$, sobre la superficie del óxido. Medidas de SER (resonancia de espín electrónico) han puesto de manifiesto asimismo que en el gel de peroxi-Ti se encuentran presentes radicales superóxido, lo que indica o bien captación de superóxido en el gel o bien reacción directa entre el superóxido y el $Ti(IV)$ del gel de peroxi-Ti (referencias 5-7).

35

Complejos similares al gel de peroxi-Ti podrían formarse también entre el TiO_2 y un peroxinitrito. Recientemente se ha indicado que el ácido peroxinitroso, la forma protonada de peroxinitrito ($pK_a = 6,8$), forma un complejo similar al gel de peroxi-Ti con el $Ti(IV)$ en condiciones ácidas (referencia 8). Además, el tinte azul encontrado a veces en el tejido que rodea a implantes de titanio sugiere que el $Ti(IV)$ reacciona con ROS y forma complejos estables de $Ti(III)$ (véase la referencia 9). También se ha indicado que el grosor de la capa de óxido de titanio sobre los implantes, aumenta con el tiempo in vivo (referencia 10), lo que sugiere que el Ti metálico podría actuar como un sumidero de especies de oxígeno. Todas estas reacciones podrían estar implicadas en la ruptura directa de ROS que ocurre sobre la superficie del TiO_2 , y en el efecto antiinflamatorio asociado.

40

45

Se ha indicado que el titanio (que es titanio metálico con una capa superficial de óxido de titanio) reduce la inflamación (Overgaard, Danuelsen et al., 1998) y también que es menos susceptible a infecciones que otros materiales (Johansson, Lindgren et al., 1999). Existen también informes que describen propiedades únicas del titanio debido a sus interacciones químicas con especies de oxígeno reactivas (ROS). Se ha indicado que la propiedad catalítica del titanio está relacionada con el óxido de titanio sobre la superficie, presente sobre superficies compuestas solamente de óxido de titanio (Sahlinet al., 2006). Tal propiedad catalítica está descrita, por ejemplo, en la solicitud de patente de EE.UU. No. 2005074602 otorgada a Bjursten et al., y también en la generación de compuestos de peroxi-titanio (Tengvall, Elwing et al., 1989; Tengvall, Lundstrom et al., 1989) con propiedades antiinflamatorias (Larsson, Persson et al., 2004) y bactericidas (Tengvall, Homsten et al., 1990). Las propiedades beneficiosas anteriores del titanio parecen estar ligadas, por tanto, a su interacción química con un medio ambiente de tejido vivo.

50

55

Para referencias de implantes en que podría usarse titanio, el documento US 5.015.256 (Bruce et al) describe medios y un método para fijar una prótesis alargada, tal como el tallo de una prótesis femoral, a un tejido vivo que define una cavidad en la que una longitud de la prótesis es recibida con un espacio vacío al límite de la cavidad. Esencialmente el espacio vacío total ha sido llenado con granos de un material biocompatible, sueltos pero empaquetados, cuyos granos están entrelazados. Como ejemplo de material granular se cita el titanio, y se

60

establece que los granos son irregulares, esencialmente no elásticos y, preferiblemente, porosos, diciéndose que esta última propiedad favorece el desarrollo del tejido óseo que ha crecido desde la pared del hueso. El entrelazamiento de los granos ha sido conseguido haciendo vibrar el tallo en un lecho de granos alojados en dicha cavidad y mediante una insuflación final sobre el tallo.

5 El documento WO00/64504 (Bruce et al) describe un cuerpo poroso biocompatible, plástico o esencialmente no elástico, tal como un grano, con porosidad continua que interconecta las aberturas de las cavidades y los pasadizos, teniendo una anchura de > de aproximadamente 50 μm para el tejido óseo. Se dice que el término "continua" significa una porosidad que permite que el tejido óseo crezca a través del cuerpo poroso. El cuerpo poroso puede ser de titanio.

10 Una desventaja de las invenciones según los documentos US 5.015.256 y WO00/64504 es el hecho de que los granos según estas invenciones no están optimizados con respecto a los efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos. En efecto, los documentos US 5.015.266 y WO00/64504 no indican nada con respecto a cualesquiera efectos posibles antiinflamatorios y/o antibacterianos.

15 La presente invención pretende resolver este problema proporcionando un grano o gránulo con efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano intensificado.

20 **Resumen de la invención**

Un objeto de la presente invención es, por tanto, proporcionar un implante, tal como un grano o gránulo, con una superficie específica muy alta y por ello con efectos antiinflamatorios y antibacterianos, intensificados con respecto a los granos y cuerpos de titanio según el estado de la técnica.

25 Este objeto se consigue mediante un implante con efectos antiinflamatorios o antibacterianos, o ambos, cuyo implante esta destinado a implantación en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal, cuyo implante comprende al menos un grano o gránulo poroso, en el que el al menos un grano o gránulo poroso

30 - comprende titanio, uno o más óxidos de titanio o aleaciones de titanio y tiene sobre su superficie una capa de óxido de titanio;

35 - posee una longitud media desde un lado al lado opuesto, a través de un centro geométrico, desde 200 μm hasta 5 mm;

- tiene una superficie específica media de al menos 0,15 m^2/g según el método BET.

Más adelante se explica con mayor detalle el método BET, pero en primer lugar se explicará otro método más simplificado de cálculo de la superficie específica, cuyo método ha sido utilizado también en los experimentos.

40 Métodos empleados para evaluar el volumen medio de los poros, el diámetro medio de los poro y la superficie específica

45 Porosimetría de introducción de mercurio

Un líquido no humectante tal como el mercurio (Hg) no llena espontáneamente los poros de una muestra debido a que la energía libre de la superficie de la muestra/líquido humectante, es mayor que la energía libre de la superficie de la muestra/gas. Sin embargo, la aplicación de presión puede impulsar a un líquido no humectante hacia los poros de una muestra, viniendo dada la presión diferencial requerida para impulsar a un líquido no humectante hacia un poro por la expresión:

$$P = - 4 \gamma \cos \theta/D, \text{ en la que}$$

55 P = presión diferencial

γ = tensión superficial del líquido no humectante

θ = ángulo de contacto del líquido no humectante con la muestra

D = diámetro del poro.

60 A medida que aumenta la presión sobre el penetrómetro lleno, el mercurio se introduce en los poros de la muestra, comenzando en aquellos poros de diámetro mayor. Esto requiere que el mercurio se mueva desde el vástago capilar hacia la taza, dando por resultado una capacitancia disminuida entre la columna de mercurio, ahora más corta, del interior del vástago y el revestimiento metálico existente sobre la superficie externa del vástago.

Se encuentran disponibles penetrómetros tanto para muestras sólidas como para muestras pulverulentas. Existe asimismo una amplia selección de volúmenes tanto de la taza como del vástago. De este modo es posible optimizar el rendimiento de los análisis.

5 Según la presente invención el volumen de los poros y la distribución del tamaño de los poros se han medido sobre diferentes granos según la invención (véanse el ejemplo 1 y las tablas 1 y 2). Las medidas fueron realizadas con un porosímetro de mercurio (Micromeritics AutoPore III 9410) en el intervalo de $150 \mu\text{m} \geq$ tamaño del diámetro de los poros $\geq 0,003 \mu\text{m}$ (30Å). La tensión superficial del mercurio se fijó en 485 mN/m y el ángulo de contacto, θ , en 130°. A este método se alude como el método de Hg en el resumen anterior de la presente invención así como en lo sucesivo.

Superficie específica por adsorción de gas

15 La superficie específica por adsorción de gas es una medida de la superficie de un material expuesta, indicada en términos de metros cuadrados por gramo. A este modelo, el más común, para determinar la superficie específica se hace referencia como superficie específica BET (Brunauer, Emmet y Teller) o simplemente número BET. La clave para obtener un resultado fidedigno, reproducible, del valor de una superficie específica, consiste en preparar la muestra apropiadamente. Las muestras son preparadas o desgasificadas aplicando alguna combinación de calor, vacío y/o gas fluyente. Esto separa desde la superficie y desde los poros los contaminantes anteriormente adsorbidos. El fallo en retirar eficazmente estos componentes da como resultado datos erróneos. La muestra se enfría después a temperatura criogénica y se hace llegar al tubo de muestra un gas que puede ser adsorbido (típicamente N_2) en incrementos regulados. Después de cada dosis se deja equilibrar la presión y se calcula la cantidad de gas adsorbido. El volumen de gas adsorbido en cada presión define una isoterma de adsorción. La cantidad de gas que se requiere para formar una monocapa sobre la superficie del sólido se determina a partir de la isoterma. La superficie específica externa o superficie específica BET puede determinarse partiendo del área cubierta por cada molécula de gas adsorbido que se conoce y de la capacidad de la monocapa conocida.

25 En primer lugar, sitios aislados situados sobre la superficie de la muestra comienzan a adsorber moléculas de gas. En segundo lugar, a medida que aumenta la presión del gas, aumenta la cobertura de las moléculas de gas que forman una monocapa. La ecuación BET se emplea para calcular la superficie específica en esta etapa secundaria. En tercer lugar, el aumento de la presión del gas ocasiona un recubrimiento de varias capas. Los poros más pequeños se llenan primeramente. Después una presión todavía mayor causa el recubrimiento completo de la muestra y llena todos los poros. El cálculo del diámetro, el volumen y la distribución de los poros puede llevarse a cabo usando el método BJH (Barret, Joyner, Halenda) para el cálculo de superficies.

35 En una instalación multipuntual, la etapa secundaria así como la etapa final, ambas, se usan para determinar la distribución del tamaño de los poros.

El principio e instrumentación Gemini

40 El Gemini usa una técnica volumétrica estática de operación, que puede adaptarse. Es el primer método de sorción de gas que se adapta al grado requerido en el que el gas es suministrado para establecer el equilibrio. El Gemini tiene dos depósitos de gas que se llenan con volúmenes iguales del gas a adsorber, habitualmente nitrógeno. Desde los depósitos se hace llegar gas a la muestra y a los tubos de equilibrio. Un transductor situado sobre el lado de la muestra monitoriza la presión diana. A medida que la muestra adsorbe gas, la presión en el tubo de la muestra tiende a disminuir a no ser que un primer transductor haga que una servo-válvula de respuesta rápida mantenga constante la presión. Un segundo transductor, situado entre la muestra y los tubos de equilibrio detecta, cualquier diferencia de presión entre los dos tubos y hace que otra servo-válvula equilibre las presiones en ambos tubos. Un tercer transductor de presión monitoriza la presión entre los dos depósitos determinando la cantidad de gas que es adsorbido sobre la muestra. Este método de dosificación y de computación del volumen de gas adsorbido permite que el Gemini produzca resultados sumamente exactos y altamente reproducibles, en el tiempo mínimo.

50 Según la presente invención, la superficie específica ha sido medida sobre diferentes granos conforme a la invención según al método BET, pero usando una determinación de varios puntos. (Micromeritics Gemini 2360) (véanse el ejemplo 1 y las tablas 1 y 2).

55 La determinación de la superficie específica según este método está indicada en el resumen anterior, así como se describe también más adelante en esta memoria, como determinación según el método BET.

60 La razón de porqué han sido utilizados ambos métodos diferentes para determinar la superficie específica, es debida a razones de comparación. Los dos métodos no se correlacionan perfectamente uno con otro, pero el método BET debe ser considerado como el más exacto en relación con el valor absoluto de la superficie específica. Las razones de las diferencias de los métodos se describen en el ejemplo 1 más adelante.

Breve descripción de los dibujos

5 En el dibujo 1, las fig. A1 y A2 muestran la introducción acumulativa frente al diámetro de los poros y la introducción diferencial frente al diámetro de los poros, respectivamente. La fig. A1 es una gráfica de la relación entre el volumen acumulativo de los poros (cm^3/g) y el diámetro medio de los poros (Angstrom (Å)) para la muestra A del grano según la invención. La fig. A2 es una gráfica que muestra la relación entre el volumen diferencial de los poros (cm^2/g) y el diámetro medio de los poros (Angstrom (Å)) para la muestra A del grano según la invención.

10 En el dibujo 2, las figuras B1 y B2 muestran la introducción acumulativa frente al diámetro de los poros y la introducción diferencial frente al diámetro de los poros, respectivamente. La figura B1 es una gráfica que muestra la relación entre el volumen acumulativo de los poros (cm^3/g) y el diámetro medio de los poros (Angstrom (Å)) para la muestra B del grano según la invención. La figura B2 es una gráfica de la relación existente entre el volumen diferencial de los poros (cm^3/g) y el diámetro medio de los poros (Angstrom (Å)) para la muestra B de los granos según la invención.

15 La figura C1 a I1 y C2 a I2 de los dibujos 3 a 6 y 8 a 10, muestran también la introducción acumulativa frente al diámetro de los poros y la introducción diferencial frente al diámetro de los poros para diferentes muestras, del mismo modo que los dibujos 1 y 2. Todos ellos son muestras de granos según la invención excepto la muestra G (dibujo 8, figuras G1 y G2), que es una muestra de un grano de que se dispone en el comercio y al que se alude en lo sucesivo como material de partida 2.

20 La figura 3, dibujo 7, muestra la introducción incremental frente al diámetro de los poros para la muestra F del grano. La figura F3 es una gráfica del relación entre el volumen incremental de los poros (cm^3/g) y el diámetro medio de los poros (Angstrom (Å)) para la muestra de grano según la invención.

25

Descripción detallada de la invención

30 Según se ha mencionado anteriormente, se sabe que el titanio posee propiedades beneficiosas en lo que respecta a la reducción de la inflamación. Sin embargo, no se sabe como proporcionar un grano o gránulo con efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos intensificados.

35 Existe un par de factores importantes para conseguir un grano o gránulo con efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos intensificados. Uno de estos factores o parámetros es una alta superficie específica de los granos o gránulos. En primer lugar, el tamaño o el diámetro del grano o gránulo afecta al valor de la superficie específica, ya que el valor de la superficie específica de una esfera perfecta disminuye proporcionalmente con el aumento del diámetro, es decir, un aumento de 10 veces del diámetro original hace disminuir el valor de la superficie específica a 1/10 del valor de la superficie específica original. Esto significa que los granos o gránulos más pequeños poseen una mayor superficie que los grandes. Sin embargo, la porosidad es de gran importancia para una mayor superficie específica y en realidad los granos pequeños, es decir, partículas, no pueden ser porosos. Tantas cavidades o poros como sea posible han de estar comprendidos en un gránulo o una esponja para conseguir el valor máximo posible de la superficie específica. Con dos granos de idéntico tamaño el que tiene muchos poros pequeños tiene una mayor superficie específica, pero menor volumen total de los poros en comparación con el de poros mayores.

40 En tercer lugar es importante la irregularidad. Un cuerpo irregular posee una superficie específica mayor que la de un cuerpo uniforme. Por tanto, y en los dos casos más opuestos, una escama irregular del mismo peso que una esfera uniforme, perfecta, posee una superficie específica mucho mayor que la de la esfera. Por consiguiente, los granos o gránulos según la presente invención son, preferiblemente, irregulares tanto en lo que se refiere a la superficie de los granos o gránulos como en lo que se refiere a la superficie de los poros de estos granos o gránulos.

45 Como se ha mencionado, existe un enfoque respecto a la superficie de los granos o gránulos, debido al hecho de que muchas reacciones químicas dependen de las características de la superficie.

50 Cuando se establece el implante según la invención como al menos un grano o gránulo, es importante entender las diferencias existentes entre los implantes según la presente invención y los "implantes de cuerpo total" según el estado actual de la técnica. Estos "implantes de cuerpo total" son, por ejemplo, un tornillo o un diente de titanio, y en absoluto granos o gránulos, y es común para todos estos "implantes de cuerpo total" que tienen por lo menos un elemento de sujeción o fijación, lo que no es el caso con los granos o gránulos según la presente invención.

55 Con el esfuerzo de obtener ventaja de las propiedades beneficiosas del titanio tanto como sea posible así como también producir un grano o gránulo con superficie específica sumamente alta, los inventores han investigado titanio crudo en forma de esponja procedente de diferentes proveedores, teniendo en cuenta, por ejemplo, su porosidad. Estas investigaciones han puesto de manifiesto que la esponja de titanio cruda producida mediante el conocido proceso Hunter o el proceso Kroll es, potencialmente, un buen candidato como material crudo para formar un cuerpo de implante (grano o gránulo) con tales propiedades pretendidas, que es la propiedad de permitir el

60

crecimiento externo y el crecimiento interno del tejido (hueso; regeneración ósea) así como la propiedad de poseer un efecto bactericida y antiinflamatorio, cuando se coloca en un tejido vivo.

5 Otras técnicas existentes, adecuadas para usar al producir el material crudo de titanio/aleación de titanio, es decir, en forma de esponjas o bloques, son, por ejemplo, una técnica espumante directa como moldeo en estado de gel, u otros métodos de procesamiento en húmedo como técnica de replicación y una técnica rápida de prototipificación.

10 El valor de la superficie específica de granos o gránulos de óxido/óxidos de titanio, titanio o aleación de titanio, según la invención, ha probado que es una indicación directa de los efectos antiinflamatorios o antibacterianos del grano o gránulo de titanio o de aleación de titanio.

15 Los inventores han encontrado que los cuerpos de esponja de titanio poseen un efecto antibacteriano y antiinflamatorio mucho mejor que el de los cuerpos de titanio no porosos, lo que les hizo entender que el valor de la superficie específica efectiva de un cuerpo de titanio es un factor determinante, muy importante, para obtener un efecto antibacteriano y antiinflamatorio de los implantes de titanio.

20 Tanto una esponja como partículas pequeñas según la invención, pueden poseer efectos antibacterianos y antiinflamatorios. Este hecho demuestra que la porosidad no es el único factor determinante de estos efectos, sino que también el tamaño y la irregularidad son importantes. Como se ha citado, estos tres parámetros determinan el valor de la superficie específica, que es una medida que está en razón directa con los efectos antibacterianos y antiinflamatorios de un implante según la invención. En otras palabras, esta medida es una faceta de gran importancia para caracterizar el implante según la invención.

25 No obstante, se ha determinado que el aumento de la superficie específica de un implante de titanio por desintegración (trituration) para obtener fragmentos más pequeños no proporciona consistentemente un efecto antibacteriano/antiinflamatorio mejorado.

30 Aún más, los inventores han descubierto sorprendentemente que no solo el tamaño y el valor de la superficie específica del cuerpo de titanio o de aleación de titanio son determinantes de los efectos antibacterianos y antiinflamatorios, sino que también otros factores y otras condiciones presentadas más adelante, son de gran interés. Por ejemplo, podrían intensificarse estos efectos por unión o fijación al implante según la invención, de otras sustancias con propiedades específicas .

35 En resumen, el implante según la invención posee efectos antibacterianos y antiinflamatorios intensificados que están relacionados con sus características específicas en términos de tamaño, irregularidad y porosidad, todos los cuales determinan el valor de la superficie específica del implante.

40 Para conseguir estos efectos beneficiosos se proporciona, según la invención, un implante con efectos antiinflamatorios o antibacterianos, o ambos, cuyo implante está destinado a implantación en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal, cuyo implante comprende al menos un grano o gránulo poroso

- comprende titanio, uno o más óxidos de titanio o aleación de titanio y tiene una capa de óxido de titanio sobre su superficie:

45 - posee una longitud media desde un lado al lado opuesto, a través de un centro geométrico, de hasta 5 mm;

- posee una superficie específica media de al menos $0.15 \text{ m}^2/\text{g}$, según el método BET.

50 En esta solicitud de patente la expresión "implante" tiene la forma de un cuerpo de una sola pieza, con inclusión de un grano o un gránulo, o un aglomerado de partículas y/o granos, unidos juntos o no. Diferentes expresiones para el implante se usan en toda la descripción. Son ejemplos que significan la misma cosa las expresiones "gránulo" y "grano".

55 Los inventores han encontrado que para conseguir efectos antibacterianos y antiinflamatorios eficaces, el implante debe tener una longitud media desde un lado al lado opuesto a través de un centro geométrico (a lo que en algunos casos se hace referencia como el diámetro) de hasta 5 mm como máximo, de preferencia desde $200 \mu\text{m}$ y hasta 2 mm. Por tanto, según una realización preferida de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso del implante tiene un "diámetro" medio de al menos $200 \mu\text{m}$ y hasta 2 mm. Esto es aplicable también para un aglomerado de más de un grano o un gránulo, en el que los granos están unidos o no.

60 Los implantes de la invención, sin embargo, poseen una forma irregular y por "diámetro" se entiende lo longitud axial más larga de dos puntos opuestos situados sobre un corte transversal del implante. Es importante comprender que los granos o gránulos no tienen por que tener la forma de una esfera. En efecto, la irregularidad de los implantes

es una característica importante y son preferidas las formas más irregulares tales como, por ejemplo, escamas, espigas, virutas o similares, o sus combinaciones.

5 Los inventores han encontrado que no existe argumento alguno para disminuir el diámetro del implante por debajo de 5 μm para aumentar el efecto antiinflamatorio/antibacteriano, mientras que por debajo de un diámetro tal el implante de titanio es fagocitado, es decir, "devorado" por los macrófagos, debido a lo cual se destruye el efecto antiinflamatorio/antibacteriano del implante. Además, los implantes >5 mm no son prácticos para usar en aplicaciones según la invención, es decir, para implantar en el cuerpo humano o de un animal, tal como, por ejemplo, en aplicaciones dentales. Esto es así también, porque los implantes con un tamaño o diámetro de desde al menos 200 μm y hasta 2 mm son los más aplicables.

15 Existen modos posibles de intensificar la estructura deseada del gránulo en relación con la irregularidad, porosidad y superficie específica aumentadas. Es posible lograr esta intensificación por erosión o comunicando rugosidad, por lo que estos dos métodos se emplean con frecuencia en combinación. Una característica distintiva de los implantes es, como se ha mencionado, la forma irregular y, por tanto la comunicación de rugosidad puede ser una ayuda para formar o intensificar la forma irregular del implante.

20 Existen diferentes tipos de compuestos químicos que pueden ser utilizados para realizar la erosión. Algunos de ellos poseen efectos beneficiosos adicionales para intensificar los efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos. Un ejemplo lo constituyen los peróxidos, por ejemplo, una disolución de peróxido de hidrógeno.

25 El producto de reacción del peróxido de hidrógeno y el titanio metálico, es decir, un gel de un radical peroxo de titanio, ha sido descrito como un agente oxidante antiinflamatorio en la publicación de patente internacional WO89/06548 (Bjursten et al.) El documento WO89/06548 describe el gel obtenido como producto de reacción, como un revestimiento sobre implantes obtenidos con titanio o con un revestimiento de titanio, pero estos implantes no son, en modo alguno, similares al implante según la presente invención. Los implantes según el documento WO89/06548, no obstante, no son granos o gránulos como es el caso en la presente invención, sino implantes sólidos para una función específica, tal como, por ejemplo, un tornillo de titanio. En otras palabras, un implante según el documento WO89/06548 podría incluirse en la categoría de una "prótesis de cuerpo total".

30 La superficie del implante según la invención, con inclusión de la superficie de los poros, puede exponerse a peróxidos, como se ha citado, antes de realizar la implantación, con lo que el efecto antibacteriano del implante resulta intensificado.

35 Existen otros compuestos químicos que podrían ser empleados con fines similares, es decir erosión e intensificación de los efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos.

40 Por consiguiente, según una realización de la presente invención, se proporciona un implante en el que el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado con al menos un compuesto de flúor, ácidos fluorados, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso, un compuesto peróxido escogido entre el grupo que consiste en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peróxidos orgánicos, o ácido oxálico, o una de sus combinaciones, o ha sido erosionado en seco con gases fluorados o clorados. Este tratamiento se realiza para intensificar la superficie específica del al menos un grano o gránulo poroso y/u oxidar el al menos un grano o gránulo poroso.

45 Según una realización específica de la invención, el compuesto de flúor utilizado en el tratamiento es cualquier tipo de ácido fluorado, ácido fluorhídrico en combinación con ácido nítrico, fluoruro amónico, bifluoruro amónico (también en combinación con ácido nítrico), o fluoruro de hidrógeno (HF).

50 Las condiciones de tratamiento varían en relación con la concentración, el tiempo y la temperatura, dependiendo también del compuesto químico específico empleado, y existen muchas combinaciones diferentes posibles para usar. Hay ejemplos específicos, proporcionados en el ejemplo 1 que figura más adelante, pero estos deben ser interpretados como ejemplos y no como limitaciones del alcance de la presente invención.

55 Según una realización específica, la concentración del compuesto químico utilizado en el tratamiento anterior, es desde 0,05 a 1,0% para ácidos fluorados, desde 0,5 a 30,0% para peróxidos de hidrógeno y desde 0,2 a 20,0% para ácidos oxálicos. Según un ejemplo específico, la concentración es, aproximadamente, 0,2% para ácidos fluorados, aproximadamente 30% para peróxidos de hidrógeno y aproximadamente 10% para ácidos oxálicos.

60 La oxidación es, asimismo, un método eficaz para cambiar las características químicas del grano. La oxidación podría emplearse con fines diferentes, por ejemplo, para aumentar la superficie específica del grano, para intensificar la cantidad de óxido de titanio y con ello el posible efecto antibacteriano y/o antiinflamatorio, o para alterar el aspecto del grano, o una de sus combinaciones.

Según una realización de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido oxidado por tratamiento por calor en atmósfera oxidante a temperaturas entre 20 y 1000°C y/o mediante un procedimiento electroquímico.

5 Según otra realización específica, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido oxidado anódicamente usando erosión por arco eléctrico para aumentar la superficie específica.

Según, todavía, otra realización de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido obtenido conforme a un procedimiento de erosión por arco eléctrico en el que el al menos un grano o gránulo poroso ha sido puesto en contacto con un ánodo usando una estructura flexible semejante a la de una red o una esponja porosa.

10 La deposición anódica por arco eléctrico de implantes de titanio o de aleaciones de titanio está descrita, por ejemplo, en "Osteointegración de titanio y sus aleaciones mediante deposición anódica por arco eléctrico y otras técnicas electroquímicas: Una revisión" en Journal of Applied Biomaterials and Biomechanics 2003; 1:91-107, por R. Chiesa et al. La deposición según el documento anterior, fue conseguida mediante polarización potencioestática del cátodo con un potencial en el intervalo de -1.500 a - 1.300 mV (frente a SCE). Los implantes descritos en este documento son implantes homogéneos con superficie modificada por deposición por arco eléctrico y, por tanto, fundamentalmente diferentes de los granos o gránulos según la presente invención.

15 Conforme a una realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso es provisto de nanotubos de óxido de titanio sobre su superficie, mediante un tratamiento previo que lleva consigo oxidación anódica. Este tratamiento previo que comprende oxidación anódica, puede llevarse a cabo, por ejemplo, según la publicación de Cal, Peulose et al. en "El efecto de la composición electrolítica sobre la fabricación por oxidación anódica de disposiciones de nanotubos de óxido de titanio auto-organizadas", J. Mater. Res. 2005, 20;1:230-6, o según la de Macak, Tsuchiya et al., en "Nanotubos de TiO₂ anódicos uniformes", Angewandte Chemie: una publicación del Gesellschaft Deutscher Chemiker, Ed. Int. 44; 2005; 7463.65, ambas de las cuales son incorporadas en su totalidad en esta memoria, como referencia.

20 La provisión de nanotubos de óxido de titanio sobre la superficie del al menos un grano o gránulo poroso según la presente invención, puede tener importancia para conseguir una superficie específica extra alta y, por tanto, una superficie altamente inductora del hueso. Además, es posible realizar la aplicación de nanotubos de óxido de titanio sobre granos o gránulos sólidos para poder conseguir granos o gránulos según la presente invención, que comprenden titanio, uno o más óxidos de titanio o aleaciones de titanio, y que poseen una superficie específica media de al menos 15 m²/g, según el método BET. La gran superficie específica puede conseguirse sobre granos o gránulos sólidos, o bien por tratamiento de la superficie, por ejemplo, con peróxido de hidrógeno según se ha descrito, o bien proporcionando nanotubos sobre su superficie, haciendo, ambos modos, porosos sobre sus superficies a los granos o gránulos. Esto implica que la porosidad según la presente invención no tiene que ser continua, es decir, de poros que se extienden a través de los granos o gránulo, sino que los poros en lugar de ello pueden estar provistos solamente sobre la superficie de los granos o gránulos según la presente invención.

25 Según se ha citado en las referencias bibliográfica anteriores, es posible producir nanotubos con una longitud de hasta 7 μm usando las condiciones específicas descritas en esas referencias. Por consiguiente, sería posible mediante el uso de algunas modificaciones producir nanotubos con una longitud individual de hasta 10 μm, aproximadamente. En cualquier caso, es posible conseguir, sin una optimización específica, nanotubos de una longitud de 1-5 μm y por tanto ser posible proporcionarlos sobre las superficies de los granos o gránulos según la presente invención, mediante oxidación anódica. Los nanotubos de una longitud de hasta 1 μm aproximadamente, poseen buenas propiedades mecánicas, por lo que esta longitud es suficiente en lo que respecta a esta realización de la presente invención.

30 La oxidación anódica se lleva a cabo en el seno de algún tipo de electrolito. El ácido fluorhídrico (HF) es un componente que frecuentemente está comprendido en el electrolito. Sin embargo, si la longitud de los nanotubos producidos tiene gran importancia, pueden utilizarse adecuadamente para producir nanotubos de óxido de titanio más largos, por ejemplo, soluciones electrolíticas que contienen fluoruro de potasio, glicerina, (NH₄)₂SO₄ ó (NH₄)F. Por consiguiente, según una realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso se provee con nanotubos de óxido de titanio, mediante un tratamiento previo que implica oxidación anódica sobre la superficie, en el seno de una solución electrolítica que comprende ácido fluorhídrico (HF), fluoruro potásico (KF), fluoruro sódico (NaF), glicerina, (NH₄)₂SO₄ ó (NH₄)F, o una de sus mezclas. Las soluciones electrolíticas pueden contener también, como es lógico, otros compuestos químicos, y estos compuestos pueden añadirse por diferentes razones. Por ejemplo, el ajuste del pH de las soluciones electrolíticas puede efectuarse mediante la adición de, por ejemplo, ácido sulfúrico, hidróxido sódico, hidrogenosulfato sódico o ácido cítrico, entre otros compuestos.

35 Un ejemplo de cómo proporcionar nanotubos sobre la superficie del al menos un grano o gránulo poroso según la presente invención, es mediante el uso de electrodos diseñados en forma de una bolsa de te o de una red de un metal noble, por ejemplo, de platino, cuya bolsa o red posee un tamaño de malla que es más pequeño que los diámetros o tamaños de los granos o gránulos, por lo que estos granos o gránulos quedan retenidos en el interior de

la bolsa o la red. Otra vez, de nuevo, un ejemplo de un electrolito adecuado es una solución electrolítica que comprende ácido fluorhídrico (HF), fluoruro potásico (KF), fluoruro sódico (NaF), glicerina, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$ ó $(\text{NH}_4)\text{F}$. o una de sus mezclas.

5 Conforme a la presente invención, según se ha mencionado antes, es posible alterar el aspecto del grano o gránulo según la invención, por oxidación. Según una realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado por calor en atmósfera inerte o en vacío, a una temperatura de 500°C o superior, pero inferior a la del punto de fusión del titanio, uno o más óxidos de titanio o de la aleación de titanio. El color normal de los granos es grisáceo, pero en algunos casos, como en aplicaciones dentales, podría ser ventajoso alterar este color y conseguir un aspecto más amarillento y/o blanquecino. Por tanto, esto se consigue mediante una oxidación en la que el grosor de la capa de óxido de titanio que se forma tiene gran importancia. Este grosor debería ser, sustancialmente, al menos 500 nm, lo que tiene que ver con la longitud de onda de la luz, dado que la luz visible tiene una longitud de onda de 400-700 nm. Conforme a una realización específica de la presente invención, un implante tal de al menos un grano o gránulo poroso amarillento y/o blanquecino, es proporcionado, al menos parcialmente, con una capa externa de titanio o de aleación de titanio que posee un grosor en el intervalo de 30-500 nm. Esta última es frecuentemente preferida para proporcionar al implante las propiedades químicas del titanio o de aleación de titanio al tiempo que mantener todavía el aspecto amarillento y/o blanquecino. Es posible proporcionar tal capa metálica externa, delgada, por CVD (deposición de compuesto químico en estado de vapor) sin el riesgo de llenar los poros y, por tanto, de disminuir la porosidad.

20 Se ha descubierto anteriormente que las isoformas cristalinas, anatasa y rutilo, del óxido de titanio, son más eficaces que el óxido de titanio amorfo en las reacciones catalíticas descritas anteriormente en esta solicitud de patente, como el origen de las propiedades antiinflamatorias y bactericidas del titanio. Por tanto, con el uso de un microscopio de recuento fotónico cuantitativo, los inventores pudieron medir la señal quimiluminiscente procedente de MCLA (2-metil-6-[p-metoxifenil]-3,7-dihidroimidazol[1,2-a]pirazin-3-ona) inducida por producción de superóxido procedente de macrófagos del ratón J774A.1 estimulados con PMA (12-miristato-13-acetato de forbol) y encontraron una reducción importante por las fases cristalinas.

25 Con objeto de aumentar la eficacia de los gránulos de titanio porosos, estos gránulos pueden ser transformados en las isoformas cristalinas mediante tratamiento por calor en atmósfera inerte o en vacío. Es sabido que tal transformación tiene lugar a temperaturas superiores a 900°C (referencia bibliográfica 11), pero muy por debajo del punto de fusión del titanio (1668 °C), y en algunos casos tan baja como 500°C.

30 Por consiguiente, según una realización de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado por calor en atmósfera inerte o en vacío, a una temperatura de 500°C o superior, pero inferior al punto de fusión del titanio, uno o más óxidos de titanio o de la aleación del titanio.

35 Como se ha mencionado antes, el valor de la superficie específica del grano según la invención, es de gran importancia para el efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano, y podría considerarse como una indicación directa de la magnitud de estos efectos. Sin embargo, como se ha discutido anteriormente, existen también otros factores importantes para estos efectos. Según se describe en los ejemplos que figuran más adelante, existen diferentes niveles del valor de la superficie específica que pueden obtenerse por diversos tratamientos de los granos o gránulos según la invención.

40 Según una realización de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado con HF o H_2O_2 y posee una superficie específica media de al menos 0,25 m^2/g según el método BET.

45 Según otra realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado con HF y posee una superficie específica media de al menos 0,40 m^2/g , según el método BET.

50 Según todavía otra realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido oxidado y posee una superficie específica media de al menos 0,40 m^2/g , según el método BET.

55 Según otra realización específica de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso ha sido tratado por radiación UV de una longitud de onda λ de 200-500 nm. Esto es frecuentemente deseable debido al hecho de que es posible, por tanto, intensificar el efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano, ya que la radiación UV puede generar radicales. Un ejemplo de un intervalo específico de la longitud de onda λ es 250-350 nm

60 Otro objeto de la invención es, todavía, mejorar las propiedades de un implante según la invención, tratándole con otras sustancias posiblemente beneficiosas, para aumentar el efecto antibacteriano y antiinflamatorio del implante.

Pueden obtenerse efectos ventajosos adicionales por adición de sustancias que influyen en el medio ambiente biológico. Esto podría conseguirse incorporando o llenando los cuerpos porosos, es decir, los granos, según la invención, con tales sustancias o sus combinaciones o modificando la superficie de los granos o la superficie externa

de los poros de los granos. Esto podría conseguirse, por ejemplo, uniendo o fijando por lo menos una sustancia a la superficie de los granos o a la superficie o en los poros de los granos. Mediante otras modificaciones, que incluyen la unión de sustancias biológicamente activas, el implante puede intensificar la curación, remodelación o crecimiento interno de los tejidos.

5 Por consiguiente, según una realización de la presente invención, al menos una sustancia que es biológicamente activa, se llena en los poros del al menos un grano o gránulo poroso y/o se une a la superficie del al menos un grano o gránulo poroso.

10 Estas sustancias adicionales pueden ser, por ejemplo, factores que favorecen el crecimiento o la regeneración del tejido, o pueden ser antibióticos. Por tanto, según una realización de la presente invención, la al menos una sustancia se escoge entre el grupo de antibióticos, factores que favorecen el crecimiento o la regeneración del tejido, agentes oxidantes antiinflamatorios, o una de sus combinaciones. Son ejemplos de tales sustancias o factores, un factor morfógeno óseo, un andronato, un alfa-cetoglutarato, simvastatina, Endogain® (véase más adelante), gentamicina y colágeno sintético de tipo I (como PepGen P-15). Otro ejemplo lo constituyen los peróxidos, por ejemplo, una disolución de peróxido de hidrógeno, ya citada anteriormente.

20 Como se describe en la patente US 2005/0214231 A1, cuyo contenido, en su totalidad, se incorpora en esta memoria como referencia bibliográfica, la matriz del esmalte, derivados de la matriz del esmalte o proteínas de la matriz del esmalte (a los que se alude colectivamente como "sustancia activa del esmalte" en la exposición que sigue), son capaces de inducir la formación de dentina en la pulpa dentaria. Algunas de estas sustancias activas del esmalte o sus composiciones farmacéuticas son también sustancias y composiciones adecuadas para llenar, fijarse o unirse al implante según la invención. Esto se lleva a cabo en algunas aplicaciones dentales para conseguir un efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano intensificado así como para conseguir efectos sinérgicos de las buenas propiedades del implante por sí mismo y de la propia sustancia del esmalte o su composición. En algunos casos existen también otros efectos positivos conseguidos mediante la combinación del implante y una sustancia activa del esmalte o una de sus composiciones farmacéuticas, por ejemplo, una fijación más fuerte y más estable de, por ejemplo, un tornillo de titanio, al tejido humano o de un animal en torno a la cavidad en la que el tornillo de titanio ha de ser fijado. En otras palabras, este hecho podría ser beneficioso para aplicaciones dentales en las que una cavidad se llena con esos implantes de granos "llenos con sustancia activa del esmalte", según la invención.

30 La matriz del esmalte es un precursor del esmalte dental y puede obtenerse a partir de cualquier fuente natural relevante, es decir, un mamífero, en el que la dentadura esté en desarrollo. Una fuente adecuada consiste en dientes en desarrollo procedentes de animales sacrificados tales como, por ejemplo, terneras, cerdos o corderos. Otra fuente es, por ejemplo, la piel del pescado.

40 En el contexto presente, los derivados de la matriz del esmalte son derivados de la matriz de esmalte que incluyen una o varias proteínas de la matriz del esmalte o partes de dichas proteínas, producidas de modo natural por empalme o tratamiento alternado, o bien por escisión enzimática o química de una proteína natural, o por síntesis de polipéptidos, in vitro o in vivo, (métodos de DNA recombinante o cultivo de células diploides). Los derivados de las proteínas de la matriz del esmalte incluyen también polipéptidos o proteínas afines a la matriz del esmalte. Los polipéptidos o proteínas pueden ser unidos a una molécula de soporte biodegradable, adecuada, tal como moléculas de poli(aminoácidos) o polisacáridos, o sus combinaciones. Además, la expresión "derivados de la matriz del esmalte" engloba también sustancias sintéticas análogas.

45 Según una realización de la presente invención, la al menos una sustancia, que es llenada en los poros del al menos un grano o gránulo poroso y/o que se une a la superficie del al menos un grano o gránulo poroso, es al menos una sustancia activa del esmalte, cuya sustancia activa del esmalte es matriz del esmalte, derivados de matriz del esmalte o proteínas de la matriz del esmalte, o sus combinaciones.

50 Las proteínas de la matriz del esmalte son proteínas que normalmente están presentes en la matriz del esmalte, es decir, el precursor del esmalte (Ten Cate: Oral Histology, 1994; Robinson: Eur. J. Oral Science, Enero 1998, 106 Suppl. 1:282-91), o proteínas que pueden ser obtenidas por escisión de tales proteínas. En general, tales proteínas tienen un peso molecular inferior a 120.000 daltons e incluyen amelogeninas, no amelogeninas, no amelogeninas ricas en prolina, amelinas (ameloblastina, sheathlina, tuftelinas, dentinsialoproteína (DSP) o dentinsialofosfoproteína (DSPP). Son ejemplos de proteínas, amelogeninas, no amelogeninas ricas en prolina, tuftelina proteínas de penacho del esmalte, proteínas séricas, proteínas salivares, amelina, ameloblastina, sheathlina, y sus derivados, así como sus mezclas. Una preparación que contiene una sustancia activa del esmalte para usar según la invención, puede contener también por lo menos dos de las sustancias proteínicas citadas.

60 Según una realización de la presente invención, la al menos una sustancia activa del esmalte está seleccionada entre el grupo que consiste en formadores de esmalte, amelogeninas, no amelogeninas, no amelogeninas ricas en prolina, amelinas (ameloblastina, sheathlina), tuftelinas, proteínas de penacho del esmalte, proteínas salivares, DSP, DSPP, y sus derivados y sus combinaciones y sus mezclas.

- El preparado Emdogain®, que ha sido citado antes, es un producto comercial que comprende amelogeninas. Este preparado está comercializado por Biora AB y comprende alrededor de 30 mg/ml de sustancia activa del esmalte en el seno de alginato de propilenglicol (PGA). Esta es la cantidad preferida para una composición farmacéutica posible, para incorporar, llenar, fijar o unirse al implante según la invención.
- 5 Por consiguiente, según una realización de la invención, la al menos una sustancia es una sustancia activa del esmalte que está mezclada con alginato de propilenglicol (PGA).
- El implante que comprende granos o gránulos según la invención, posiblemente, también está mezclado con vehículos fluidos. Por tanto, según una realización de la presente invención, el implante se mezcla adicionalmente con al menos un vehículo fluido, siendo el vehículo fluido, por ejemplo, una solución acuosa de NaCl, (NaCl(aq.)) ácido hialurónico, PEG, alginato de propilenglicol (PGA), gel de peroxi-titanio, metilcelulosa, carbometilcelulosa, dextrano, un gel de un polímero de alta viscosidad, o una solución proteínica.
- 10 Según otra realización de la presente invención, el al menos un vehículo fluido está comprendido en un gel que posee una temperatura de fusión superior a la de la temperatura ambiente e inferior a 37°C (temperatura corporal), cuyo gel comprende opcionalmente al menos uno de NaCl (Aq.), PEG, alginato de propilenglicol (PGA), gel de peroxi-titanio, metilcelulosa, carbometilcelulosa, dextrano, un gel de un polímero de alta viscosidad, o una solución proteínica. Este gel puede ser particularmente útil a la vista del hecho de que el gel y sus granos o gránulos que contiene y, opcionalmente, partículas más pequeñas son, por ejemplo, fáciles de inyectar en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal cuando se encuentra en estado gelificado, sólido, a temperatura ambiente, pero al mismo tiempo el gel se vuelve líquido a la temperatura normal del cuerpo haciéndole reabsorbible fácil y rápidamente. Ejemplos de tales geles que poseen tal intervalo de temperatura de fusión pueden comprender, por ejemplo, ácido hialurónico en la concentración correcta para que el gel se disuelva cuando se inyecte en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal.
- 15 Existen diferentes formas de unir sustancias a los granos, o de modificar los granos, según la invención. Los métodos físicos y químicos de modificación de la superficie pueden ser clasificados en tres categorías diferentes: los revestimientos no covalentes, los revestimientos enlazados covalentemente y modificaciones de la superficie primitiva.
- 20 Los métodos utilizados para los revestimientos no covalentes son, preferiblemente, revestimientos de disolventes, aditivos de actividad superficial o deposición en fase vapor de carbonos y metales, en los que en este último caso puede ocurrir alguna reacción covalente.
- 25 Los métodos preferidos para fijar covalentemente revestimientos, son deposición en plasma RFGD, en este caso en ambientes de gases ionizados a baja presión, típicamente a temperatura ambiente, aproximadamente, otros procesos de gases en estado de plasma, deposición en fase gaseosa, tal como deposición de vapores de compuestos químicos (CVD), realización de injerto de un compuesto químico y modificación biológica (inmovilización de biomoléculas).
- 30 Los métodos de modificaciones de la superficie primitiva son, preferiblemente, revestimientos por intercambio iónico, por reacciones químicas, tales como oxidación inespecífica y revestimientos de conversión.
- 35 Hay que hacer notar que el implante según la invención comprende, posiblemente, varios granos o gránulos, fijados o no unos a otros. Por consiguiente, según una realización de la presente invención, el al menos un grano o gránulo poroso es un individuo en un agregado de granos o gránulos similares.
- 40 Puede efectuarse también la adición de factores que aumentan la adherencia inicial de los gránulos unos a otros y al tejido circundante. Estos factores deben ser, preferiblemente, reabsorbibles; un ejemplo de ellos es la fibrina. Otras posibilidades consisten en utilizar adhesivos sintéticos tales como el cianoacrilato.
- 45 Hay que hacer notar también que una fracción menor del implante según la invención, puede ser de otro material distinto de titanio, uno o más óxidos de titanio o de aleación de titanio, por ejemplo, hueso alogénico, materiales cerámicos, polímeros o adhesivos.
- 50 Un objeto de la presente invención es, también, proporcionar métodos de tratamiento de estados que comprenden una inflamación o/y una infección presente en el cuerpo humano o en el de un animal.
- 55 Según una realización de la presente invención, se proporciona un método de tratamiento de un estado que comprende una inflamación o/y una infección presente en el cuerpo humano o en el de un animal, en el que un implante según la invención se pone en contacto con un lugar inflamado/infectado del cuerpo humano o de un animal. Son diferentes estados posibles, por ejemplo, periodontitis, periimplantitis y osteitis. Los implantes según la presente invención pueden tener, asimismo, interés para inyectar o insertar en lugares no inflamados y/o no infectados del cuerpo humano o del de un animal, por diferentes razones, por ejemplo, en partes u órganos
- 60

- 5 específicos de un cuerpo humano o del de un animal, in vivo o in vitro. Tales partes u órganos pueden ser, por ejemplo, el intestino, el hígado, el bazo, el páncreas o, por ejemplo, los riñones. Un ejemplo de uso de los granos o gránulos es como vehículo de medicamentos para partes específicas del cuerpo humano o de un animal, en donde los granos o gránulos actúan en el lugar destinado para ser puestos en contacto, o bien como vehículo, o bien como medicamento activo en combinación con los otros medicamentos.
- 10 Según otra realización de la presente invención, se proporciona un método para tratar un estado según lo anterior, en el que el implante según la presente invención, se trata adicionalmente in vivo con radiación UV de una longitud de onda λ de 200-500 nm. Con frecuencia esto es deseable debido al hecho de que es posible, por tanto, intensificar el efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano, dado que la radiación UV genera radicales. Un ejemplo específico de un intervalo adecuado de longitudes de onda de la radiación UV, es 250-350 nm.
- 15 Pueden existir otros factores de interés de métodos de tratamiento de estados como antes, en que un implante según la presente invención, es puesto en contacto con un lugar inflamado/infectado del cuerpo humano o del cuerpo de un animal. Uno de tales factores podría ser en algunos casos, la importancia de inmovilizar y estabilizar el implante en una cavidad específica, por ejemplo, una cavidad dental, cuando esta cavidad ha de ser tratada por su infección. Los procesos infecciosos e inflamatorios que han de ser tratados, están localizados frecuentemente en cavidades naturales o formadas como resultado de la enfermedad. La cavidad puede ser creada también por separación de una parte del tejido inflamado/infectado. En estos casos puede ser importante asegurar el implante en la cavidad descrita. Es posible conseguir esto mediante diferentes métodos, por ejemplo, diseñando el implante como un cuerpo único, de una pieza, destinado a llenar la cavidad con un ajuste apretado, o usando un adhesivo, no inflamatorio y no bacteriano, preferiblemente sustancias antiinflamatorias y antibacterianas.
- 20 No obstante, podría haber lugares del cuerpo que estuvieran infectados, en los que la provisión de los implantes se llevara a cabo sin creación de cavidad alguna. Un ejemplo de ello es si existe infección o inflamación en el intestino. En este caso es lógico e importante poner el implante en contacto con el lugar infectado, por ejemplo, el intestino.
- 25 Según la presente invención se proporciona también un implante según la invención, para usar como un medicamento. Este medicamento es eficaz para usar para el tratamiento de un estado que comprende una inflamación o/y una infección presente en el cuerpo humano o en el de un animal. Este medicamento, además, puede comprender según la presente invención, el al menos un grano o gránulo del implante tal cual, un aglomerado o varios granos o gránulos o un kit de este grano, granos o aglomerado, así como una sustancia conforme a lo que se ha descrito antes. Otras sustancias posibles de un kit tal puede ser una solución estéril, por ejemplo, de NaCl (aq.) nutrientes celulares, factores de crecimiento u otras proteínas, péptidos o sales.
- 30 El implante según la invención puede ser utilizado también para fabricar un medicamento, por ejemplo, un kit, para el tratamiento de un estado que comprende una inflamación o/y una infección presente en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal. Son ejemplos de estos estados, por ejemplo, periodontitis, periimplantitis u osteitis.
- 35 Finalmente, con la presente invención, se proporciona un método para producir implantes según la invención, partiendo de un trozo de titanio crudo o de esponja de aleación de titanio cruda, cuyo método comprende las etapas de :
- 40 - escoger y separar una parte periférica porosa, pero no la más externa, del trozo de titanio crudo o de la esponja de aleación de titanio;
- 45 - analizar esa parte con objeto de apreciar la composición química y determinar impurezas potenciales:
- 50 - triturar tal parte, si es pura; y
- 55 - finalmente, seleccionar los implantes por tamizado y análisis de lotes, llevándose a cabo el análisis de los lotes por microscopía electrónica de barrido (SEM) o por absorción gaseosa con nitrógeno, el método de Hg y/o el método BET.
- Según la invención, la expresión titanio crudo o aleación de titanio cruda, significa el material de partida producido, por ejemplo, por el procedimiento Hunter o el procedimiento Kroll, desde cuyo material de partida o material crudo son obtenidos los implantes según la invención. Una esponja de titanio cruda, adecuada para fabricar implantes según la invención, está comercializada como "Alfa Aesar" (Johnson Matthey), EE.UU., Producto No. 042459.

Ejemplos y descripción detallada de los dibujos*Ejemplo 1. Determinación de la superficie específica de un grano o gránulo de implante según la invención*

- 5 Los inventores han medido la superficie específica de un implante según la invención y el posible aumento de la superficie específica cuando se trata un implante según la invención, y han comparado los resultados con los de la superficie específica de un material de partida y de un grano de que se dispone en el comercio.
- 10 Los métodos de medida empleados fueron el método de Hg y el método BET anteriormente descritos en la sección "Métodos empleados para evaluar el volumen medio de los poros, el diámetro medio de los poros y la superficie específica". Ambos métodos fueron empleados con fines de comparación.
- Los diámetros de los granos o gránulos empleados estaban en el intervalo de 0,7 – 1,4 mm.
- 15 El volumen de los poros y la distribución del tamaño de los poros (diámetro) de las muestras de granos A a I se determinó mediante un porosímetro de mercurio (Micromeritics Autopore III 9410) en el intervalo de $150 \mu\text{m} \geq$ diámetro del tamaño de los poros $\geq 0,003 \mu\text{m}$ (30 Å). La tensión superficial del mercurio se estableció en 485 mN/m y el ángulo de contacto, θ , en 130° . Se llevó a cabo una corrección para estimar la compresión de partes del receptáculo de muestras a presiones altas (véase la corrección de blanco en las figuras 1 a 10). Esto no se realizó para las muestras de los granos H e I debido al hecho de que estas muestras fueron analizadas con un receptáculo de muestras que no resultaba comprimido a presiones altas.
- 20 La superficie específica de las muestras de granos A, D a I fue medida según el método BET, determinación de muchos puntos (Micromeritics Gemini 2360). Esta medida, sin embargo, no se realizó para las muestras B y C, pero debido al hecho de que la muestra D había sido erosionada así como también las muestras B y C, la muestra D proporciona una indicación de los valores probables de la superficie específica de las muestras B y C según el método BET.
- 25 El método de Hg proporciona también un valor calculado de la superficie específica. Estos valores se indican para todas las muestras de granos según la invención, en las tablas 1 y 2. Como puede observarse en las tablas 1 y 2 existe una diferencia entre los valores medidos de la superficie específica según el método BET y los valores calculados según el método de Hg. Estas diferencias pueden ser causadas por el hecho de que
- 30
- el cálculo según el método de Hg está basado en poros cilíndricos y de tamaño uniforme;
- 35
- los resultados expuestos en las tablas 1 y 2 indican que la forma de los poros puede ser diferente en diferentes muestras;
- 40
- los datos básicos utilizados para la corrección son resultados procedentes de un análisis de Hg efectuado por separado para cada receptáculo de muestras, y la compresión puede variar algo entre ensayos diferentes;
- 45
- el método de Hg registra el tamaño de la abertura de los poros;
- el área externa de las partículas afecta mínimamente al valor, ya que el cálculo de la superficie específica de partículas de titanio esféricas, no porosas, con un diámetro de 1 mm, da un valor de $0,001 \text{ m}^2/\text{g}$.
- 50 Dos diferentes materiales de partida de los granos fueron empleados, a saber, esponja de titanio cruda producida, por ejemplo, mediante el proceso Hunter o Kroll, así como también un grano poroso de que se dispone en el comercio. A la esponja de titanio cruda se alude en lo sucesivo como el material de partida 1 y al grano poroso de que se dispone en el comercio, como el material de partida 2.
- 55 Para obtener un primer grano poroso de implantes, según la invención, se escogió una parte periférica porosa, pero no la mas externa, del trozo del material de partida 1, es decir, la esponja de titanio cruda, se separó y se analizó químicamente la composición para determinar la presencia de impurezas potenciales. Esa parte fue triturada luego y, finalmente, se seleccionó un primer implante poroso según la presente invención, tamizando y analizando un lote, realizándose el análisis por absorción gaseosa con nitrógeno. También se llevó a cabo microscopía electrónica de barrido (SEM), que proporciona otros puntos de información de valor para el análisis.
- 60 Al primer grano según la presente invención, obtenido del material de partida 1, se hace referencia como muestra A en la tabla 1 que sigue.
- Un grano producido como anteriormente, es decir, un grano tal como el de la muestra A, fue tratado luego de diferentes modos según la invención. Se llevó a cabo lo siguiente:

- Muestra B: erosión con H₂O₂ al 3% durante 10 minutos.
- Muestra C: erosión con H₂O₂ al 30% durante 10 minutos.
- Muestra D: erosión con H₂O₂ al 30% durante 1 hora.
- Muestra E: erosión con HF al 0,2% durante 5 minutos.
- Muestra F: oxidación en aire durante 2 horas a 900°C.

5

Los resultados están resumidos en la tabla 1 que figura a continuación, y se muestran gráficas en los dibujos 1 a 7.

10

Tabla 1. Volumen medio de los poros, diámetro medio de los poros y superficie específica de granos según la invención

Muestra	Volumen medio de los poros (cm ³ /g)	Diámetro medio de los poros (µm)	Superficie específica (m ² /g)	
			Calculada (método de Hg)	Medida (método BET)
A	0,32	15	0,6	0,17
B	0,32	19	0,06	-
C	0,32	19	0,06	-
D	0,33	15	0,07	0,33
E	0,36	15, 0,15 ⁽¹⁾	0,24	0,42
F	0,13	70, 0,5	0,52	0,41

Nota 1. Parte muy pequeña del volumen total de los poros

15

El volumen medio de los poros de, por ejemplo, la muestra A puede apreciarse desde la figura A1 como el valor acabado del volumen acumulativo de los poros, es decir, 0,32 cm³/g. Esto mismo, como es lógico, es aplicable para las muestras B a F.

20

El volumen medio de los poros, tomado del eje X para las diferentes muestras, corresponde, en principio, al valor más alto del volumen diferencial de los poros de las gráficas de las figuras 2 de las muestras A a F. El valor más alto del volumen diferencial de los poros de la gráfica de la figura A2, muestra A, corresponde a 150.000 Angström aproximadamente, es decir, 15 µm, como se apunta en la tabla 1. Lo mismo, como es lógico, es aplicable para las gráficas de las muestras B a F.

25

Además, las áreas por debajo de las gráficas de las figuras 2 de las muestras A a F proporcionan una medida de los valores de las superficies específicas. Estos valores podrían compararse unos con otros, con referencia a la tabla 1.

30

Como puede apreciarse de los resultados, la erosión con H₂O₂ no fue tan eficaz como con HF en lo que respecta al aumento de la superficie específica del grano. Cuando se usó HF para erosionar, la superficie específica aumentó desde 0,17 a 0,42 m²/g. Al mismo tiempo, cuando se usó H₂O₂ al 30% durante 1 hora la superficie específica aumentó también en comparación con la de la muestra A (compárense los valores BET medidos de las muestras A y D). Además, la erosión con HF dio dos valores diferentes del diámetro medio de los poros (véase la tabla 1), lo que debe interpretarse como resultado de la formación de una nueva fracción sustancial de poros más pequeños (0,15 µm) del grano, además de la fracción de poros mayores (15 µm).

35

Por oxidación en aire durante 2 horas a 900°C, la superficie específica aumento significativamente, y el volumen medio de los poros disminuyó algo. Esto es debido a que existe ahora otra distribución de poros más pequeños pero más poros, que, en comparación, conduce a una superficie específica aumentada. En este caso, así como con la erosión con HF, se obtuvieron dos valores diferentes para los diámetros medios de los poros. El dibujo 10, figura F3, de la introducción incremental frente al diámetro medio de los poros, pone de manifiesto este hecho muy claramente, donde existen dos diferentes valores máximos del volumen incremental de los poros, es decir, se trata de una distribución bimodal, una de aproximadamente 700.000 Angström (70 µm) y otra de aproximadamente 5.000 Angström (0,5 µg).

45

El material de partida 2 consistía en un grano de que se dispone en el comercio. A este grano se hace referencia en lo sucesivo como la muestra G y este grano, como es lógico, no es parte del alcance de la presente invención. Es posible apreciar también esto de los diferentes valores de este grano, cuando se mide según el método de Hg y el método BET. El grano de que se dispone en el comercio, muestra G, tenía un volumen medio de los poros de 0,06 cm³/g, un diámetro medio de los poros de 10 µm y una superficie específica según el método de Hg de 0,02 m²/g y de 0,12 m²/g según el método BET. En otras palabras, el valor de la superficie específica del grano de que se dispone en el comercio, está muy fuera del alcance de la presente invención en lo que se refiere a los valores de la

50

superficie específica según el método BET. Lo mismo ocurre si se lleva a cabo una comparación con respecto al método de Hg.

5 La muestra G, el grano de que se dispone en el comercio, se trató después según la invención, para aumentar la superficie específica, y, por consiguiente, intensificar el efecto antiinflamatorio y/o antibacteriano. El tratamiento que sigue fue realizado partiendo de un grano de que se dispone en el comercio, tal como la muestra G:

10 Muestra H: erosión con HF al 0,2% durante 5 minutos.
Muestra I : oxidación en aire a 900°C durante 2 horas.

Los resultados están indicados en la tabla 2 que figura a continuación.

15 Tabla 2. Volumen medio de los poros, diámetro medio de los poros y superficie específica de granos según la invención

Muestra	Volumen medio de los poros (cm ³ /g)	Diámetro medio de los poros (µm)	Superficie específica (m ² /g)	
			Calculada (método de Hg)	Medida (método BET)
H	0,07	75. 0,3 ⁽¹⁾	0,05	0,27
I	0,05	10-70, 0,3, 0,04-0,1	0,44	0,39

Nota 1. Parte muy pequeña del volumen total de los poros

20 El volumen medio de los poros de las muestras H e I, que son granos según la invención, y de la muestra G, que es el material de partida 2, puede apreciarse en los dibujos 8-10 del mismo modo que para las otras muestras. Esto mismo se indica para el volumen medio de los poros, tomado desde el eje X, para las muestras G a I.

25 Además, las áreas por debajo de las gráficas de las figuras 2 de las muestras G a I, proporcionan una medida de las superficies específicas. Estos valores podrían ser comparados unos con otros, con referencia a la tabla 2.

30 Como puede observarse de los resultados, la erosión con HF y la oxidación en aire a 900°C durante 2 horas, aumentaron la superficie específica desde 0,02 m²/g de la muestra G, hasta 0,05 m²/g del grano de la muestra H y 0,44 m²/g del grano de la muestra I, respectivamente. Los valores de las superficies específicas de las muestras H e I están muy dentro del alcance de la invención, según el método BET. Este no es el caso, como es lógico, para el grano de que se dispone en el comercio, muestra G (material de partida 2).

35 La muestra H de los granos, tratada con HF, tiene dos valores diferentes de los diámetros medios de los poros y la muestra I de los granos, oxidada, es bimodal, justamente como en el caso de las muestras de los granos E y F, comparables.

40 El material de partida 2 (muestra G de los granos), es un grano totalmente diferente en comparación con el grano sin tratar según la invención (muestra A de los granos). Esto puede apreciarse, por ejemplo, por comparación de los valores de los volúmenes medios de los poros de las muestras G y A de los granos, en que el valor de la muestra G es 0,06 cm³/g y el de la muestra A es 0,32 cm³/g. El valor inferior de la muestra G es, asimismo, la razón de porqué el valor de las muestras H e I de los granos, tratadas, según la invención, tienen volúmenes medios de los poros inferiores a los de las muestras A y F de los granos según la invención. El valor real, importante, de la presente invención, esto es, el valor de la superficie específica, es, no obstante, alto en la totalidad de las muestras A a F y H e I de los granos, según la invención, en comparación con la muestra G de los granos.

45 Ejemplo 2. Prueba comparativa para determinar los efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos de granos sin tratar según la invención

50 En un experimento piloto en conejos, los efectos bactericidas locales de gránulos de titanio porosos sin tratar según la invención, fueron comparados con los de un sustituto óseo de que se dispone en el comercio, basado en una matriz ósea desmineralizada. Bajo anestesia, las patas fueron rasuradas y se hizo una pequeña incisión sobre las tibias bilateralmente. Una pequeña bolsa fue diseccionada claramente entre la tibia y el músculo tibial anterior. Los dos materiales de ensayo fueron humedecidos con una suspensión diluida de Staphylococcus aureus y 0,2 ml de cada uno fueron colocados en cada conejo. Al cabo de 2 semanas los animales fueron sacrificados y se evaluó clínicamente la infección local. En 2 de 7 casos hubo infección clínica en los lugares en que los gránulos de titanio

porosos según la invención habían sido colocados, mientras que 6 de 7 lugares tratados con la matriz ósea desmineralizada estaban infectados, lo que indica una clara diferencia de potencial bactericida, es decir el efecto antiinflamatorio y antibacteriano, entre los dos materiales ($p=0,05$, ensayo exacto de Fisher).

5 Ejemplo 3. Pueba de comparación para determinar los efectos antiinflamatorios y/o antibacterianos de granos tratados con H_2O_2 según la invención.

10 En un experimento piloto en 5 conejos, los efectos bactericidas locales de gránulos de titanio porosos tratados según la invención, fueron comparados con el efecto de gránulos de titanio porosos sin tratar según la invención. Bajo anestesia, las patas de los conejos fueron rasuradas y se hizo una pequeña incisión sobre las tibias, bilateralmente. Se diseccionó claramente una pequeña bolsa entre la tibia y el músculo tibial anterior. Los dos materiales de ensayo fueron humedecidos con una suspensión diluida de Staphylococcus aureus y 0,2 ml de cada uno fueron colocados en cada conejo. El gránulo sin tratar según la invención se colocó en las patas derechas de los conejos y el H_2O_2 en las patas izquierdas. Al cabo de 8 días los animales fueron sacrificados y se evaluó clínicamente la infección local. 15 Los resultados clínicos se exponen en la tabla 3 que figura a continuación.

Tabla 3. Resultados clínicos del ensayo comparativo con respecto a los efectos de gránulos sin tratar frente a gránulos tratados con H_2O_2 según la invención.

Conejo No.	Gránulos sin tratar, patas derechas	Gránulos tratados con H_2O_2 , patas izquierdas
1	0 ⁽²⁾	0
2	infección	0
3	infección	0
4	infección	0
5	infección	infección pequeña

20 Nota 2. Un valor 0 indica que no hay infección.

Como puede apreciarse de los resultados, los efectos antiinflamatorio y antibacteriano de los gránulos tratados con H_2O_2 según la invención, estaban intensificados en comparación con los de los gránulos sin tratar según la invención.

25 El efecto antibacteriano del titanio depende de la presencia de radicales oxigenados. En el cuerpo tales radicales son generados por los glóbulos blancos de la sangre, especialmente por los denominados neutrófilos polimorfonucleares. Estos producen una serie de radicales diferentes en respuesta a la bacterias y este es el mecanismo principal de muerte bacteriana por el hospedador. Los inventores han investigado, según se ha citado, el efecto antibacteriano de diversos gránulos de titanio por introducción de los gránulos en tejido de conejo con una pequeña cantidad, controlada, de Staphylococcus aureus. Al cabo de una semana, los gránulos con tejido circundante fueron cosechados, desintegrados y depositados sobre placas de agar. Las muestras fueron evaluadas determinando el número de unidades que forman colonia (CFU), que es una medida del número de bacterias de la muestra. Los inventores encontraron una disminución consistente de CFU desde $10^6 - 10^7$ hasta un máximo de 100 para los gránulos de titanio porosos tratados con peróxido de hidrógeno, es decir, según la presente invención, en comparación con los gránulos sin tratar. Por tanto, el experimento confirma que una mayor superficie específica está asociada con interacciones funcionales aumentadas por radicales.

40 Ejemplo 4. Evaluación de captura de radicales en sistemas experimentales usando luminiscencia.

La luminiscencia es luz no generada solo por altas temperaturas. Es diferente de la incandescencia, ya que, habitualmente, ocurre a temperaturas bajas y, por tanto, es una forma de radiación corporal fría. La luminiscencia puede ser causada, por ejemplo, mediante reacciones químicas, energía eléctrica, movimientos subatómicos, o tensión sobre un cristal. Representa un modo muy sensible para detectar la presencia de radicales oxigenados reactivos. Específicamente, el luminal emite luz cuando reacciona con peróxido de hidrógeno en presencia de una enzima tal como una peroxidasa. Establecido del modo correcto, la luz emitida es proporcional a la concentración del peróxido de hidrógeno. Por incubación preliminar de una solución de peróxido de hidrógeno con muestras de diversas superficies de biomateriales modificadas, pueden medirse las propiedades de captura de los radicales. Así pues, la luz emitida se redujo a aproximadamente 20% por incubación previa con una superficie tratada al chorro de arena y 5% con una superficie previamente tratada con peróxido, o sea, según la presente invención, en comparación con una superficie de titanio del mismo diámetro acabada a máquina

La captura de radicales es también algo que puede ayudar al crecimiento interior y al crecimiento de tejido óseo (células óseas) y de tejido conjuntivo, en los poros del implante según la invención.

Conclusiones

5 Con gran sorpresa de los inventores, encontraron que no solamente el riesgo de desarrollo de inflamaciones/infecciones había disminuido sustancialmente al utilizar como implantes granos o gránulos de titanio, uno o más óxidos de titanio o de aleaciones de titanio, según la invención, sino que también estos implantes por sí mismos poseen la capacidad de eliminar lugares ya inflamados/infectados, cuando son implantados en tales lugares (véanse los ejemplos 2 y 3). En otras palabras, los implantes de titanio, de uno o más óxidos de titanio o de aleaciones de titanio, según la invención, son aplicables a lugares inflamados, por ejemplo, en la proximidad de otros implantes de titanio, para curar inflamaciones e infecciones y rechazar ataques bacterianos. El implante según la invención, puede ser utilizado, por ejemplo, para controlar la inflamación reumática de las articulaciones, la periodontitis, o para un tratamiento ortopédico, por ejemplo, de infecciones óseas (osteomielitis).

10 El implante según la invención, asimismo, puede utilizarse con éxito en rellenos alveolares y en granulomas apicales con erradicación de la infección y, notablemente, con pequeña reacción inflamatoria. Además, el implante según la invención, puede aplicarse al tratamiento de inflamaciones e infecciones locales, en general, del cuerpo humano o del cuerpo de un animal, en especial, sin embargo, en infecciones óseas. Los implantes según la invención son aplicables para ser introducidos en lugares de un cuerpo humano o del cuerpo de un animal en que existe un riesgo potencial de infección o inflamación. Un ejemplo de ello son lugares del cuerpo en que hayan sido introducidos otros dispositivos médicos, por ejemplo, catéteres, y otros implantes que penetren en la piel o en las mucosas. Son ejemplos específicos de estados posibles para ser tratados, como se ha citado, la periodontitis, las periimplantitis y la osteitis.

15 Como puede apreciarse de los resultados, un implante según la presente invención, es decir, que comprende al menos un grano o gránulo, es eficaz en lo que respecta a un efecto antiinflamatorio y antibacteriano. Esto es válido para el grano o gránulo de la presente invención sin tratar (véase el ejemplo 2), cuando se compara con otro material de implante, pero el efecto se intensifica cuando los granos o gránulos son tratados según la invención (véase el ejemplo 3).

Referencias

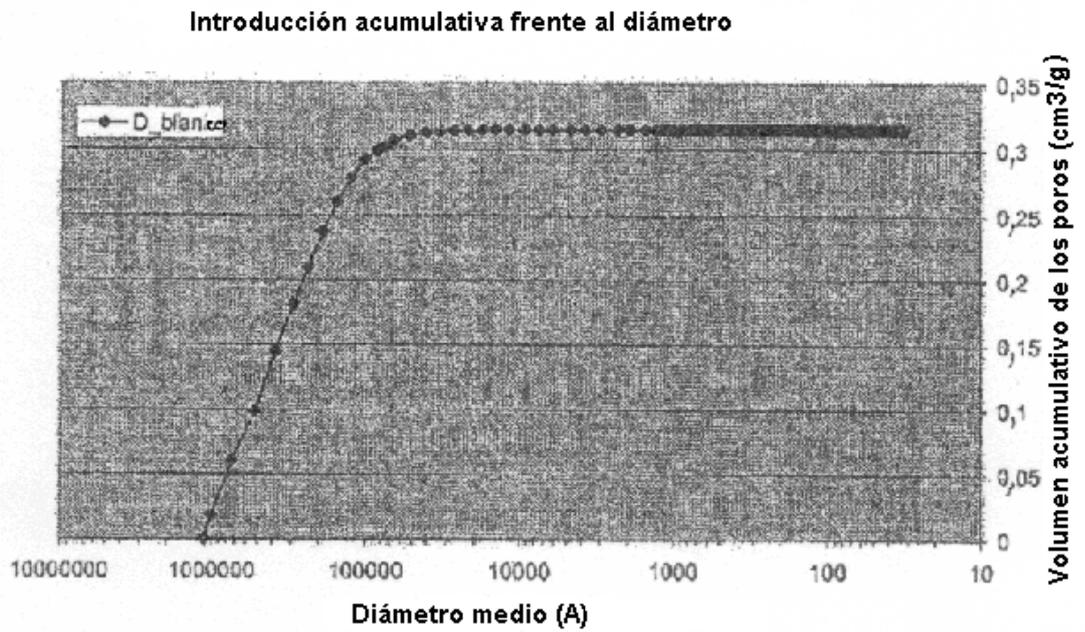
1. Sittig C, Textor M, Spencer ND, Wieland M, Vallotton PH. Surface characterization of implant materials c.p. Ti, Ti-6Al-7Nb and Ti-6Al-4V with different pretreatments. *J Mater Sci Mater Med* 1999;10(1):35-46.
2. Suzuki R, Muyco J, McKittrick J, Frangos JA. Reactive oxygen species inhibited by titanium oxide coatings. *J Biomed Mater Res A* 2003;66(2):396-402.
3. Scharnweber D, Beutner R, Rossler S, Worch H. Electrochemical behavior of titanium-based materials - are there relations to biocompatibility? *J Mater Sci Mater Med* 2002;13(12):1215-20.
4. Zhang F, Zheng Z, Chen Y, Liu X, Chen A, Jiang Z. In vivo investigation of blood compatibility of titanium oxide films. *J Biomed Mater Res* 1998;42(1):128-33.
5. Tengvall P, Lundstrom I, Sjoqvist L, Elwing H, Bjursten LM. Titanium-hydrogen peroxide interaction: model studies of the influence of the inflammatory response on titanium implants. *Biomaterials* 1989;10(3):166-75.
6. Tengvall P, Elwing H, Sjoqvist L, Lundstrom I, Bjursten LM. Interaction between hydrogen peroxide and titanium: a possible role in the biocompatibility of titanium. *Biomaterials* 1989;10(2):118-20.
7. Ragai J. Trapped radicals in titania gels. *Nature* 1987;325(6106):703-5.
8. Wick PK, Kissner R, Koppenol WH. Kinetics evidence for a complex between peroxyntrous acid and titanium(IV). *Inorg Chem* 2004;43(16):4805-7.
9. Tengvall P, Lundstrom I. Physico-chemical considerations of titanium as a biomaterial. *Clin Mater* 1992;9(2):115-34.
10. Sundgren J-E, Bodo P, Lundstrom I. Auger electron spectroscopic studies of the interface between human tissue and implants of titanium and stainless steel. *J Colloid Interface Sci* 1986;110(1):9-20.
11. Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi. 2002 Oct;22(5):783-6. Study on nanophase anatase-rutile transition with Raman spectrum.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Implante con efectos antiinflamatorios o antibacterianos, o ambos, estando destinado el implante para implantación en el cuerpo humano o en el cuerpo de un animal, comprendiendo el implante un conjunto de granos o gránulos porosos en el que los granos o gránulos porosos
- comprenden titanio, uno o más óxidos de titanio o aleaciones de titanio y poseen una capa de óxido de titanio sobre sus superficies;
 - tienen una longitud media desde un lado al lado opuesto, a través de un centro geométrico, desde 200 μm y hasta 5 mm;
 - tienen una superficie específica media de al menos 0,15 m^2/g según el método BET.
- 10 2.- Implante según la reivindicación 1, en el que los granos o gránulos porosos tienen una longitud media desde un lado al lado opuesto, a través de un centro geométrico, de al menos 200 μm y hasta 2 mm.
- 15 3.- Implante según la reivindicación 1 ó 2, en el que los granos o gránulos porosos han sido tratados con al menos un compuesto de flúor, ácidos fluorados, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido fosforoso, un compuesto peróxido excogido entre el grupo que consiste en peróxido de hidrógeno (H_2O_2) y peróxidos orgánicos, o ácidos oxálicos, o una de sus combinaciones, o ha sido erosionado en seco con gases fluorados o clorados.
- 20 4.- Implante según la reivindicación 3, en el que el compuesto de flúor es cualquier tipo de ácido fluorado, ácido fluorhídrico en combinación con ácido nítrico, fluoruro amónico, bifluoruro amónico (asimismo en combinación con ácido nítrico), o fluoruro de hidrógeno (HF).
- 25 5.- Implante según la reivindicación 3 ó 4, en el que la concentración es desde 0,05 a 1,0% para ácidos fluorados, desde 0,5 a 30,0 % para peróxidos de hidrógeno y desde 0,2 a 20,0 % para ácidos oxálicos.
- 30 6.- Implante según la reivindicación 5, en el que la concentración es, aproximadamente, 0,2% para ácidos fluorados, aproximadamente 30,0 % para peróxidos de hidrógeno y aproximadamente 10% para ácidos oxálicos.
- 35 7.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en el que los granos o gránulos porosos han sido oxidados mediante tratamiento por calor en atmósfera oxidante, a temperaturas entre 20 y 1000°C, y/o mediante un procedimiento operatorio electroquímico.
- 40 8.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones 1-7, en el que los granos o gránulos porosos han sido oxidados anódicamente usando erosión por arco eléctrico para aumentar la superficie específica.
- 45 9.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido producidos por un procedimiento de erosión por arco eléctrico, en el que los granos o gránulos porosos han sido puestos en contacto con un ánodo usando una estructura flexible semejante a una red o a una esponja porosa.
- 50 10.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido provistos con nanotubos de óxido de titanio mediante un tratamiento preliminar sobre sus superficies que implica oxidación anódica.
- 55 11.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido provistos con nanotubos de óxido de titanio mediante un tratamiento preliminar sobre sus superficies que implica oxidación anódica, en el seno de una disolución electrolítica que comprende ácido fluorhídrico (HF), fluoruro potásico (KF), fluoruro sódico (NaF), glicerina, $(\text{NH}_4)_2\text{SO}_4$, o $(\text{NH}_4)\text{F}$, o una de sus combinaciones.
- 60 12.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido tratados por calor en atmósfera inerte o en vacío, a una temperatura de 500°C o superior, pero inferior al punto de fusión del titanio, uno o más óxidos de titanio o de aleación de titanio.
- 13.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido tratados con HF o H_2O_2 y tienen una superficie específica media de al menos 0,25 m^2/g según el método BET.
- 14.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido tratados con HF y tienen una superficie específica media de al menos 0,40 m^2/g según el método BET.

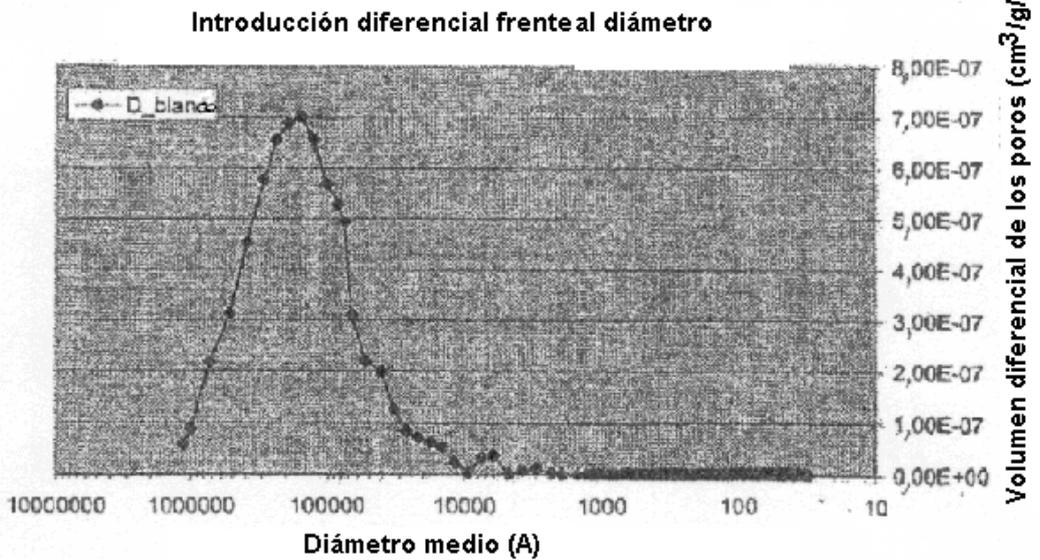
- 15.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido oxidados, poseen sobre sus superficies una capa de óxido de titanio con un grosor sustancial de al menos 500 nm. y son amarillentos o blanquecinos.
- 5 16.- Implante según la reivindicación 15, en el que los granos o gránulos porosos están provistos, al menos parcialmente, de una capa externa de titanio o de aleación de titanio, que tiene un grosor en el intervalo de 30-500 nm.
- 10 17.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido oxidados y tienen una superficie específica media de al menos 0,40 m²/g según el método BET.
- 18.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que los granos o gránulos porosos han sido tratados por radiación UV de una longitud de onda λ de 200-500 nm.
- 15 19.- Implante según la reivindicación 18, en el que la radiación UV tiene una longitud de onda λ de 250-350 nm.
- 20.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que al menos una sustancia, cuya sustancia es biológicamente activa, ha sido introducida llenando los poros de los granos o gránulos porosos y/o está unida a la superficie de los granos o gránulos porosos.
- 20 21.- Implante según la reivindicación 20 en el que la al menos una sustancia, comprende antibióticos, factores que favorecen el crecimiento o regeneración tisular, o una de sus combinaciones.
- 25 22.- Implante según la reivindicación 20, en el que la al menos una sustancia, es un factor morfógeno óseo, andronato, alfa-cetoglutarato, simvastatina, gentamicina o colágeno sintético de tipo I, o una de sus combinaciones.
- 23.- Implante según la reivindicación 21, en el que la al menos una sustancia, es, al menos, una sustancia activa del esmalte, cuya sustancia activa del esmalte es matriz del esmalte, derivados de la matriz del esmalte o proteínas de la matriz del esmalte, o sus combinaciones.
- 30 24.- Implante según la reivindicación 23, en el que la al menos una sustancia activa del esmalte está seleccionada entre el grupo que consiste en un creador del esmalte, amelogeninas, no amelogeninas, no amelogeninas ricas en prolina, amelinas (ameloblastina, sheathlina), tufelinas, proteínas del penacho del esmalte, proteínas salivares, DSP, DSPP, sus derivados y sus combinaciones, y sus mezclas.
- 35 25.- Implante según la reivindicación 23 ó 24, en el que la al menos una sustancia activa del esmalte está mezclada con alginato de propilenglicol (PGA).
- 40 26.- Implante según una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en la que el implante está mezclado adicionalmente con al menos un vehículo fluido.
- 27.- Implante según la reivindicación 26, en el que el al menos un vehículo fluido está escogido entre el grupo que consiste en NaCl (aq.), ácido hialurónico, PEG, alginato de propilenglicol (PGA) gel de peroxi-titanio, metilcelulosa, carbometilcelulosa, dextrano, un gel polimérico de alta viscosidad y una solución proteínica, o una de sus combinaciones.
- 45 28.- Implante según la reivindicación 26 ó 27, en el que el al menos un vehículo fluido está comprendido en un gel que tiene una temperatura de fusión superior a la temperatura ambiente e inferior a 37°C (temperatura corporal), cuyo gel comprende opcionalmente, al menos uno de NaCl (aq.), ácido hialurónico, PEG, alginato de propilenglicol (PGA), gel de peroxi-titanio, metilcelulosa, carbometilcelulosa, dextrano, un gel polimérico de alta viscosidad y una solución proteínica.
- 50

Fig A1



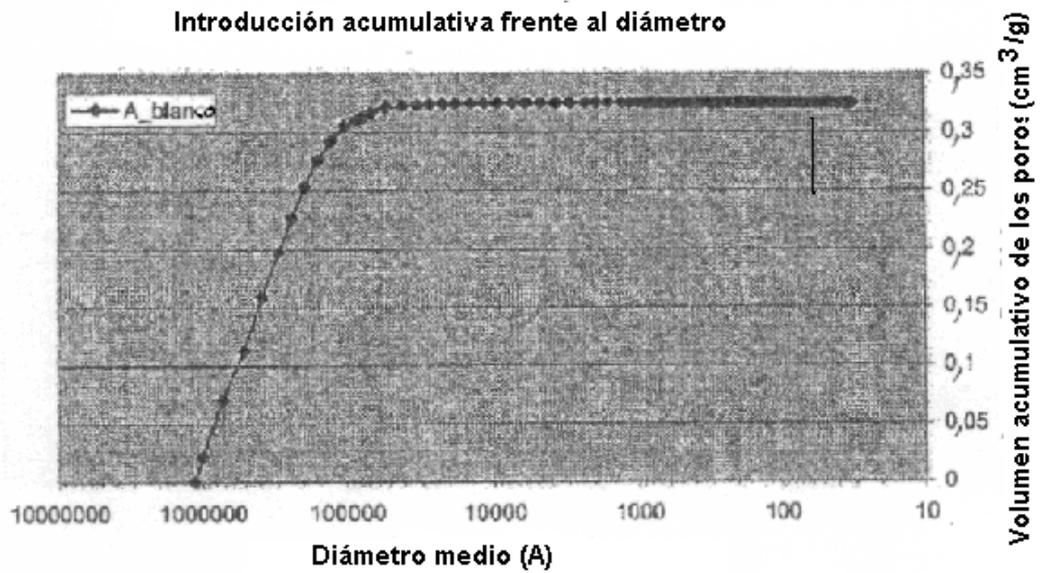
A1 - Distribución acumulativa (corrección de blanco)

Fig A2



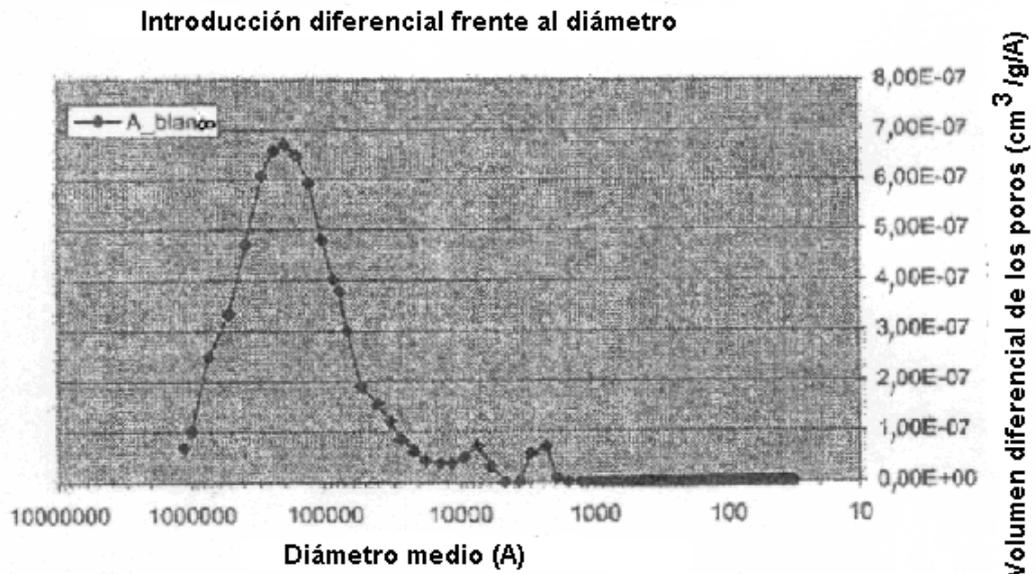
A2 - Distribución diferencial (corrección de blanco)

Fig B1



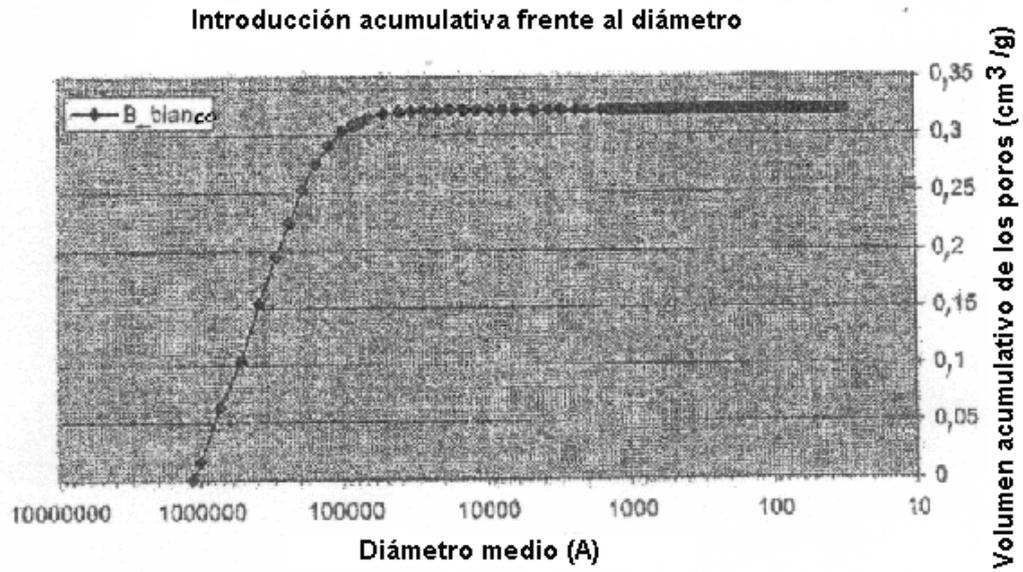
B1- Distribución acumulativa (corrección de blanco)

Fig B2



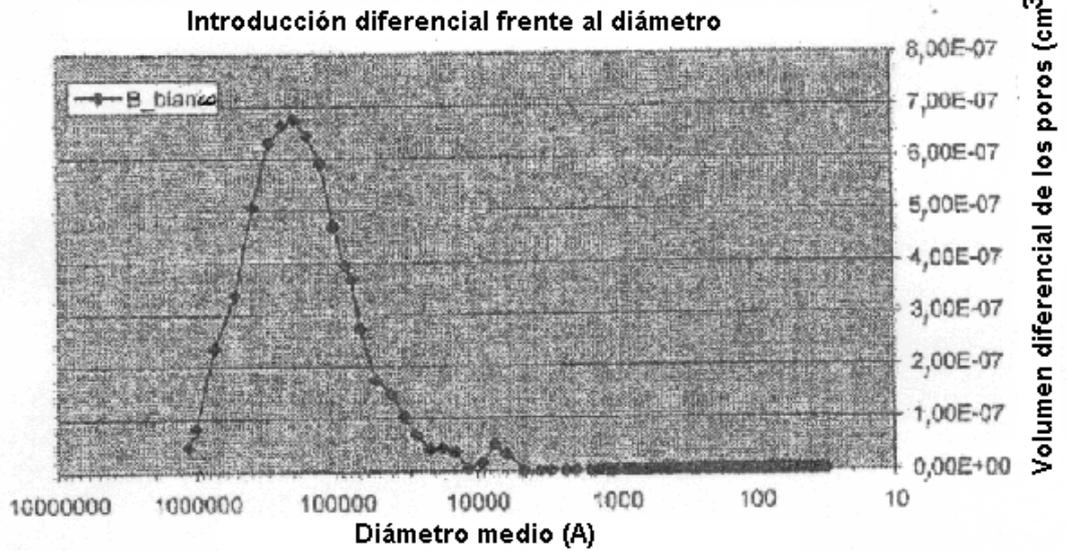
B2- Distribución diferencial (corrección de blanco)

Fig C1



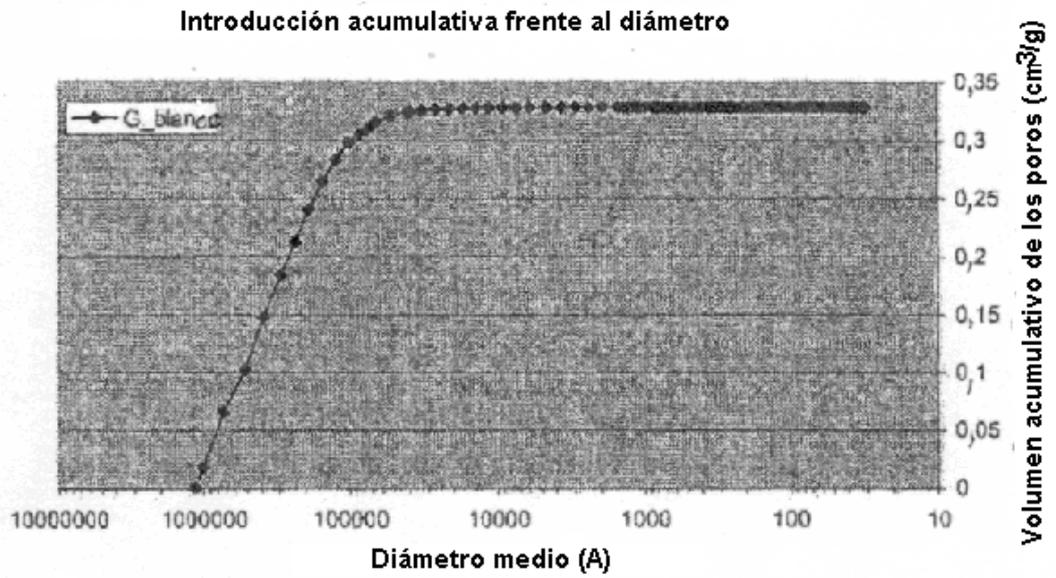
C1 - Distribución acumulativa (corrección de blanco)

Fig C2



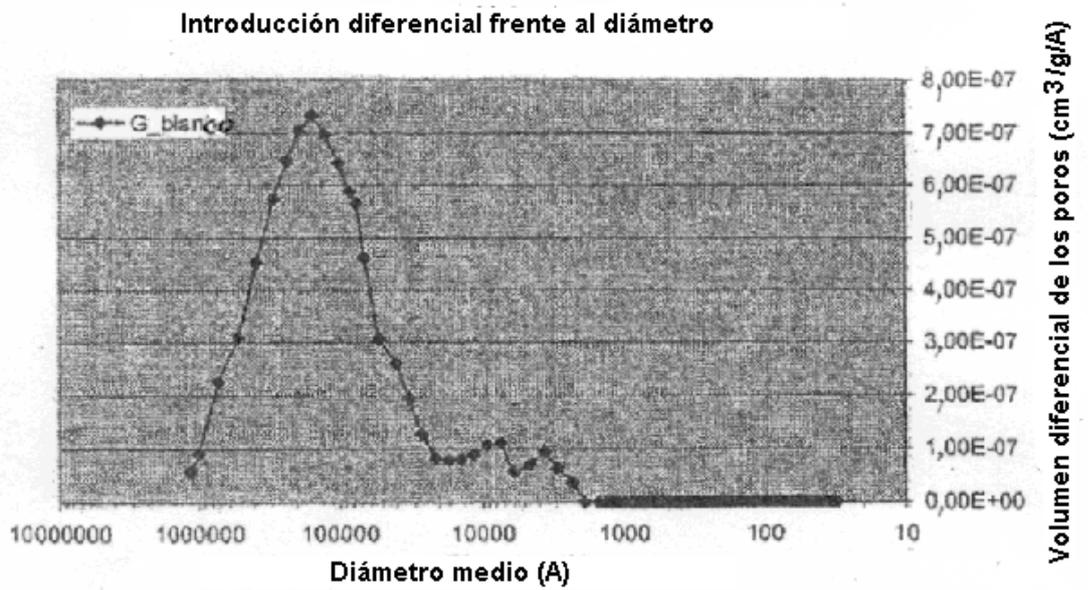
C2 - Distribución diferencial (corrección de blanco)

Fig D1



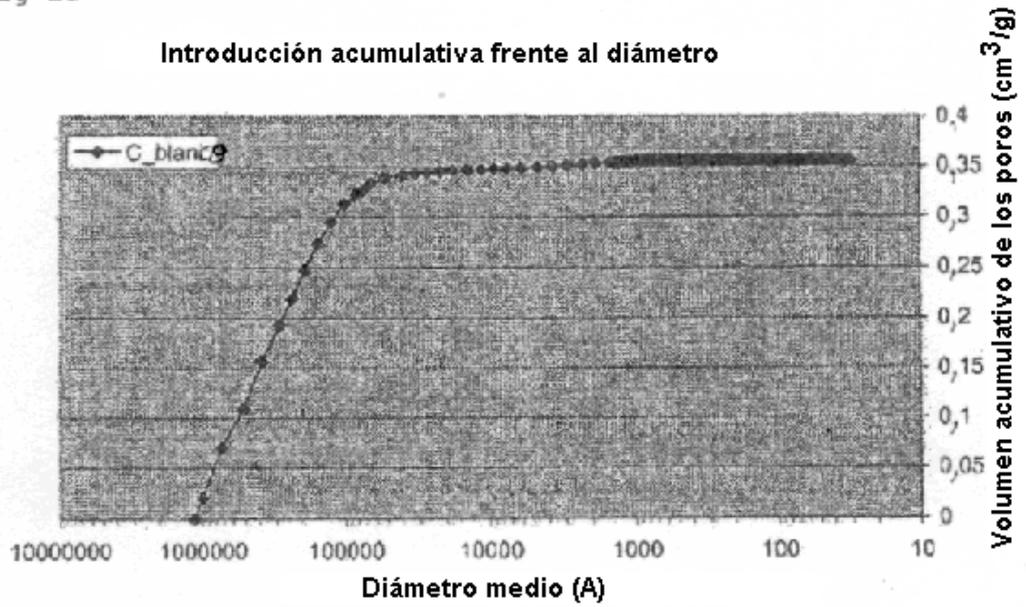
D1 - Distribución acumulativa (corrección de blanco)

Fig D2



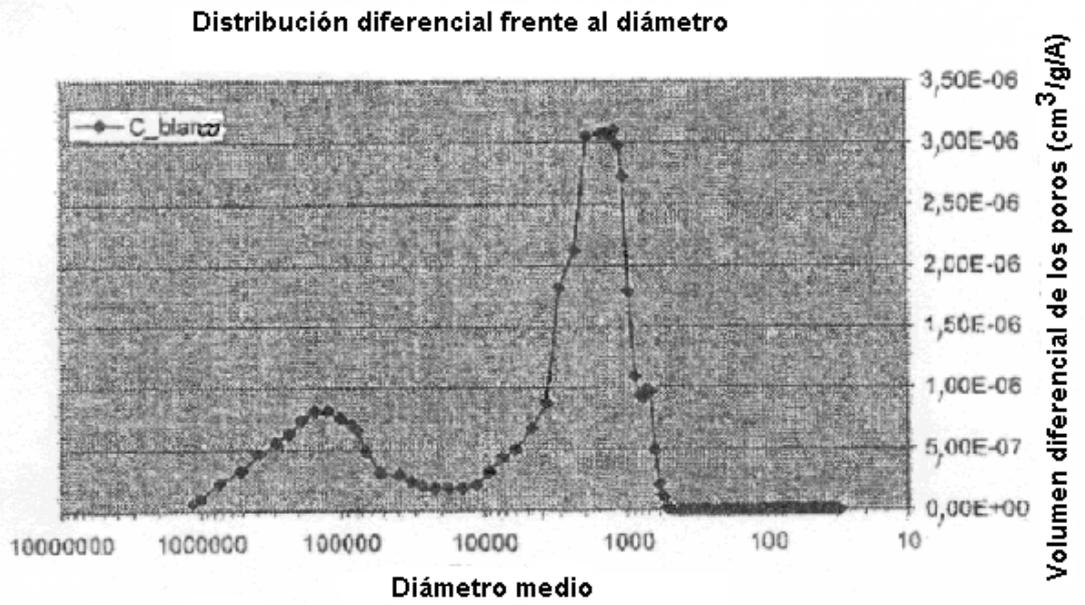
D2 - Distribución deiferencial (corrección de blanco)

Fig E1



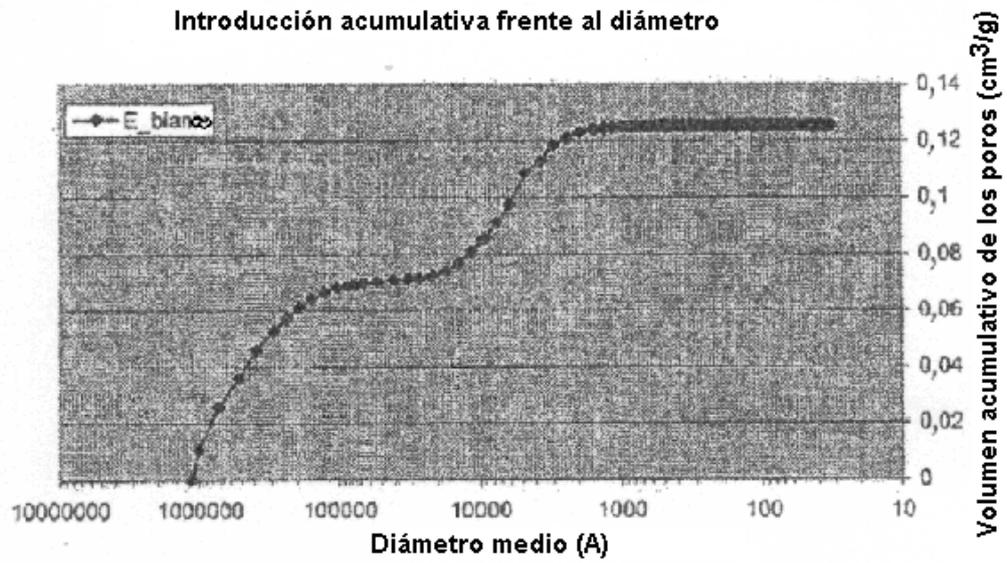
E1 - Distribución acumulativa (corrección de blanco)

Fig E2



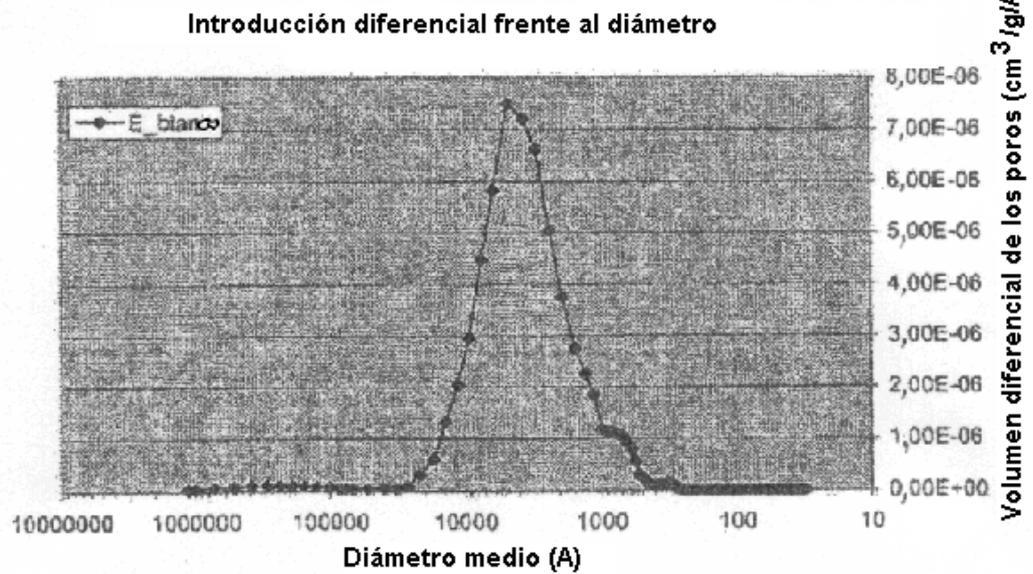
E2 - Distribución diferencial (corrección de blanco)

Fig F1



F1 - Distribución acumulativa (corrección de blanco)

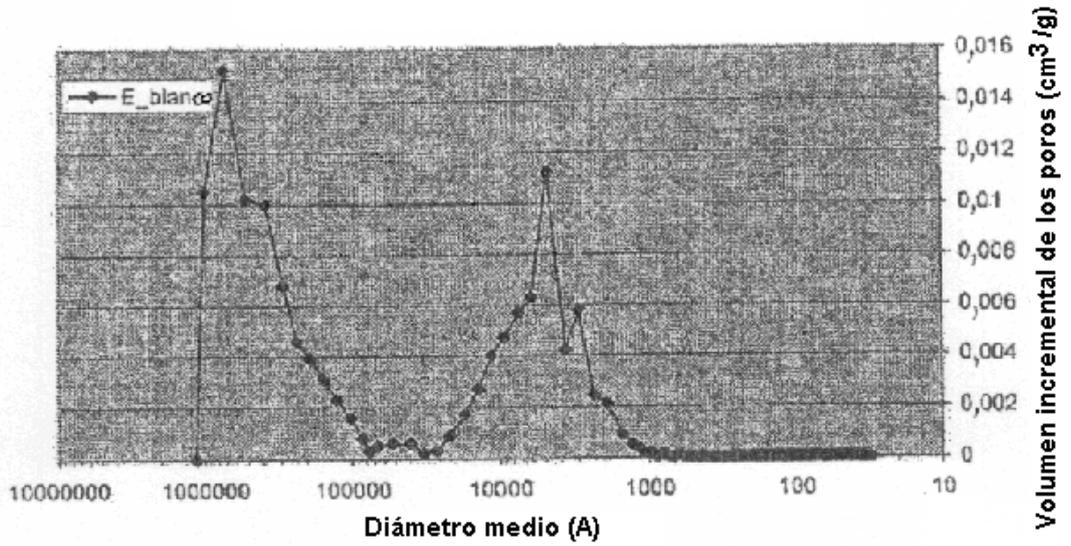
Fig F2



F2 - Distribución diferencial (corrección de blanco)

Fig F3

Introducción incremental frente al diámetro



F3 - Distribución incremental (corrección de blanco)

Fig. G1 - Grano disponible en el comercio, material de partida 2

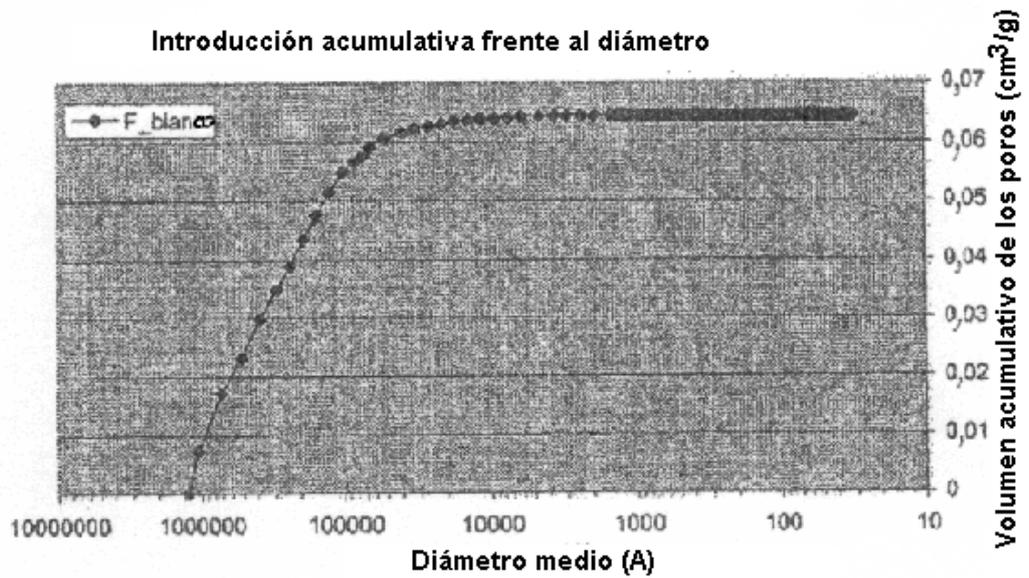


Fig. G2 - Grano disponible en el comercio, material de partida 2 :

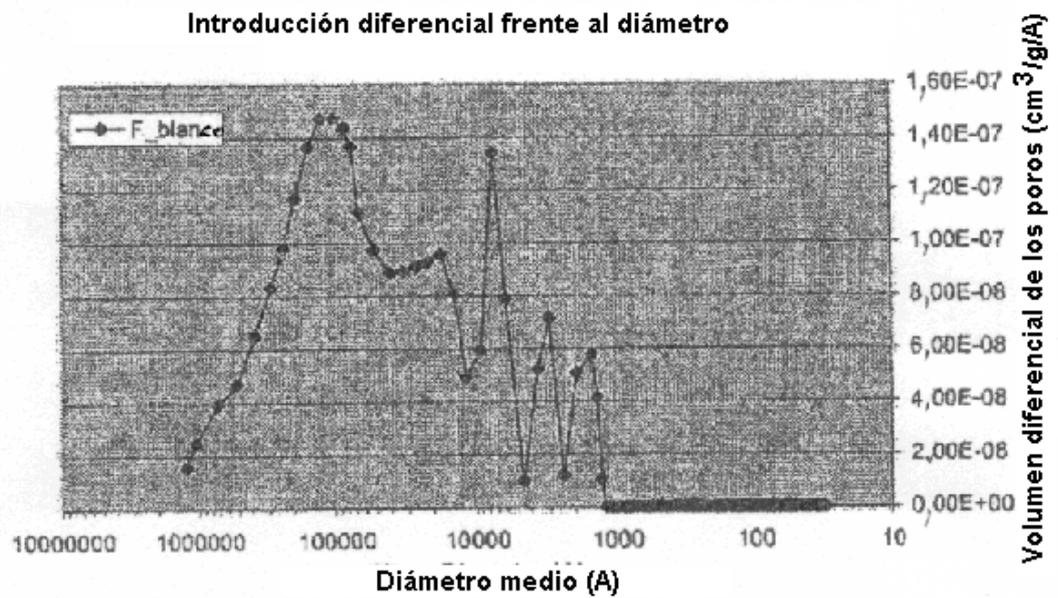
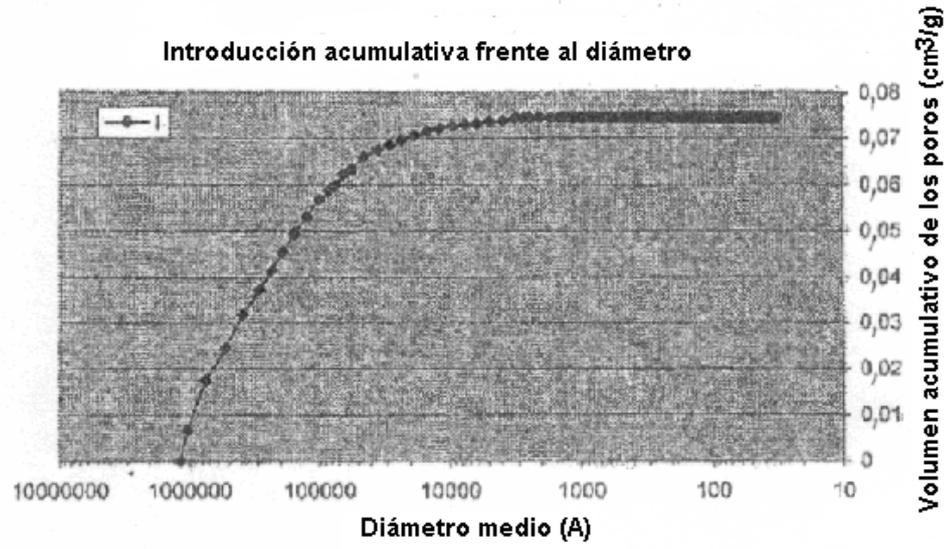
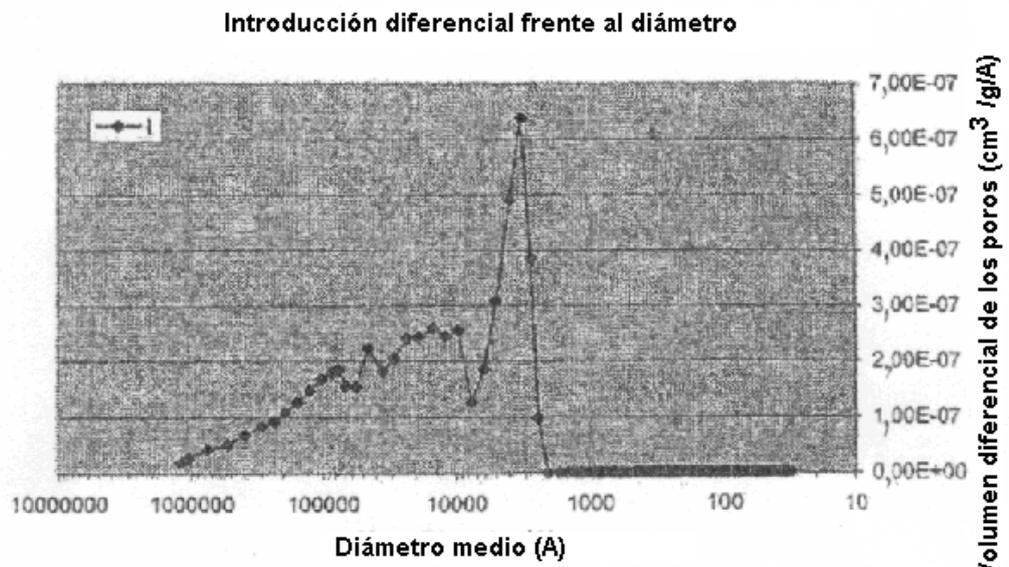


Fig H1



H1 - Distribución acumulativa

Fig H2



H2 - distribución diferencial

Fig. I1

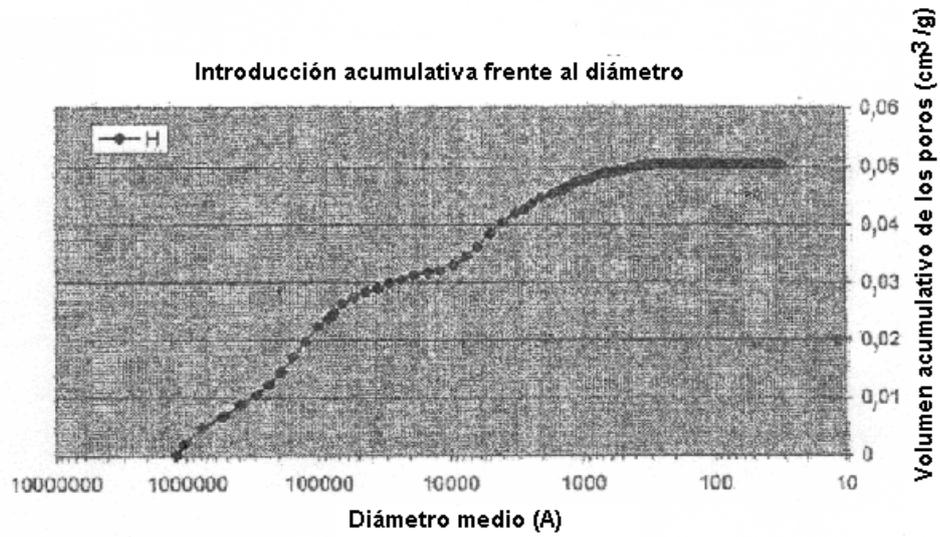


Fig. I2

