



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 364 691**

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

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **01272430 .8**

96 Fecha de presentación : **21.12.2001**

97 Número de publicación de la solicitud: **1345637**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **24.09.2003**

54 Título: **Modificación de la superficie de implantes para cicatrización en hueso y en tejido blando.**

30 Prioridad: **22.12.2000 SE 0004854**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.09.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.09.2011

73 Titular/es: **TIOTEC AB.**
Box 45
540 16 Timmersdala, SE

72 Inventor/es: **Nygren, Hakan**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 364 691 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

Modificación de la superficie de implantes para cicatrización en hueso y en tejido blando

Campo técnico

5 La solicitud se refiere a un implante que se incorporará en hueso y en tejido blando y que comprende un metal o un semiconductor y una capa de un óxido metálico o un óxido semiconductor. La solicitud también se refiere a un procedimiento para tratar la superficie de dicho implante.

Técnica anterior

10 Durante la implantación de material extraño en los tejidos corporales, siempre se produce una reacción inflamatoria que puede formar parte del proceso de incorporación y, por lo tanto, ser completamente necesaria para un resultado exitoso, o parte de una reacción de rechazo o encapsulación fibrosa del material, que da como resultado un fallo clínico.

Se han realizado diversos estudios de los mecanismos que tienen lugar durante la implantación de material extraño en los tejidos corporales. La muerte celular y la regulación descendente de los macrófagos son descritas por Nygren et al. (J. Biomed. Mater. Res. 45, 117-124, 1999).

15 Ejemplos de materiales que se usan en implantes son silicio/cuarzo, aluminio/óxido de aluminio y titanio/óxido de titanio. De estos, titanio/óxido de titanio se ha usado anteriormente con gran éxito como material para implantación (Leventhal, G. S., Bone Joint Surg., 33A, 473-474, 1951).

20 Ya se ha descubierto que es positivo que el material que se implanta tenga poros. El efecto ventajoso de los poros en esa parte del material en contacto con el tejido ha sido descrito por una serie de investigadores, todos preocupados por el fenómeno de "tumores por cuerpo extraño". Se sabe que las membranas tensas de celulosa o goma de silicona dan origen a tumores en ratas más de un año después de la implantación. Al proporcionar poros con un diámetro de al menos 0,65 μm , era posible evitar este efecto inductor de tumores de la membrana (James et al., Biomaterials 18, 1997, 667-675).

25 Sin embargo, a pesar de la exhaustiva investigación en este campo, sigue habiendo problemas para mejorar la incorporación de implantes en hueso y en tejido blando.

Divulgación de la invención

30 De acuerdo con la invención, los problemas anteriores se resuelven construyendo un implante que comprende un metal o un semiconductor y una capa superficial de óxido metálico u óxido semiconductor sobre la superficie del metal o del semiconductor. La capa de óxido es hidrófoba y tiene poros. Se ha descubierto sorprendentemente que se consigue un efecto sinérgico combinando una capa de óxido con las dos propiedades anteriores. De acuerdo con la invención, un procedimiento para tratar la superficie de un implante de acuerdo con lo anterior comprende las etapas de hacer al óxido poroso y de hacer al óxido hidrófobo.

35 Mediante estudios de la reacción inflamatoria temprana alrededor del implante, y por medio de trabajos posteriores sobre la invención, ha sido posible, de acuerdo con la invención, encontrar un modo de reducir la intensidad de la inflamación inicial, medida como muerte celular y regulación descendente de las funciones de los macrófagos.

40 Por medio de estos estudios, se ha descubierto que esta muerte celular y regulación descendente de las funciones de macrófagos refleja la capacidad de incorporación del material, de modo que una mayor muerte celular después del contacto con el material es una propiedad negativa. Por medio de estudios sistemáticos sobre que propiedades del material influyen en la incorporación, es posible distinguir tres parámetros importantes, de los cuales dos son esenciales para la invención, y de los cuales el tercero proporciona una ventaja adicional.

45 De acuerdo con una realización preferida, los poros en la capa de óxido tienen un tamaño de poro en el intervalo de 0,2 μm - 3,0 μm , preferiblemente en el intervalo de 0,2 μm - 1,0 μm . El tamaño de poro puede medirse, por ejemplo, con ayuda de un microscopio electrónico, estando el límite inferior del intervalo definido como la sección transversal diametral mínima de la anchura del poro, y estando el límite superior del intervalo definido como la sección transversal diametral máxima de la anchura del poro.

Una característica que determina qué tamaño de poro es más adecuado es el efecto de drenaje que tienen los poros sobre sustancias no deseadas del área de incorporación. El límite inferior de este efecto es de aproximadamente 0,2 μm . El tamaño de poro también depende del tamaño de las células en el área de implantación. Las células no deben entrar en los poros.

50 Existen diversas maneras de hacer poroso al óxido. De acuerdo con una realización, el óxido se hace poroso mediante anodización en un electrolito compuesto por del 0,1 al 1 % en volumen de ácido fluorhídrico. De acuerdo con una realización alternativa, el óxido se hace poroso mediante anodización en un electrolito compuesto por del 0,1 al 1 % en volumen de ácido fluorhídrico y el 10 % en volumen de ácido nítrico.

De acuerdo con una realización, la capa de óxido se hace hidrófoba incubando la capa en una atmósfera de hexametildisilazano. Por supuesto, pueden usarse otras sustancias para la alquilación. Dentro del alcance de la invención, la capa de óxido puede hacerse hidrófoba de maneras diferentes a la alquilación.

5 De acuerdo con una realización preferida de la invención, la capa de óxido tiene una capa de una sustancia que neutraliza radicales oxígeno. Esta sustancia puede ser, por ejemplo, glutatión. Se ha descubierto anteriormente que se consigue un efecto favorable por medio de la unión mediante enlace covalente de glutatión con superficies de oro (Nygren et al., J. Biomed. Mater. Res. 45, 117-124, 1999). La disposición propuesta en este caso difiere de los datos publicados en que se usa un óxido poroso como sustrato y en que éste es hidrófobo. De acuerdo con otra
10 realización preferida de la invención, es posible evitar el acoplamiento del glutatión de forma covalente al material, y en su lugar, de acuerdo con esta realización, una capa superficial de sustancias que neutralizan radicales oxígeno se adsorbe o absorbe y se evapora sobre la superficie del óxido.

El implante puede estar compuesto por un material o puede incluir diferentes materiales. Puede ser un metal tal como titanio, o un semiconductor tal como silicio. De acuerdo con una realización preferida, el implante está compuesto por titanio con una capa superficial de dióxido de titanio.

15 En el caso de la implantación en hueso, la fase tardía del desarrollo puede resultar influenciada favorablemente mediante el recubrimiento con una capa de magnesio. Estudios anteriores de implantes de magnesio puro mostraron una mayor formación de callos en relación con la disolución y la absorción del metal en el cuerpo (E. D. McBride, Southern Medical Journal 31: (5) 508,1938). Estudios posteriores con magnesio sometido a implantación iónica en óxidos metálicos muestran que pequeñas cantidades de magnesio estimulan la diferenciación de los osteoblastos en
20 contacto con el material (Zreiqat et al., J. Biomed. Mater. Res. 44, 389, 1999). La capacidad de incorporación conseguida con una disposición de acuerdo con la invención mejora adicionalmente mediante la capa de óxido que se recubre con una capa de magnesio. De acuerdo con una realización preferida, el magnesio se aplica de forma electrolítica, usando el implante como cátodo. Este procedimiento todavía no se conoce.

25 Por medio de la invención, se ha descubierto que la hidrofobización, tal como alquilación de superficies metálicas o superficies semiconductoras, tales como superficies de titanio, de modo que éstas obtengan una superficie hidrófoba, es favorable con respecto a la supervivencia de los macrófagos en contacto con el material. La conclusión es, por lo tanto, que debe producirse un implante que comprenda un óxido metálico u óxido semiconductor con poros, preferiblemente alquilado, para obtener una superficie hidrófoba y preferiblemente provisto de una capa de
30 sustancia que neutraliza radicales oxígeno. En los ejemplos a continuación se describen maneras de conseguir cada una de estas propiedades. En resumen, la invención proporciona un efecto inesperado y ventajoso, y una disposición no descrita anteriormente para implantación en hueso y en tejido blando.

De acuerdo con la invención, la modificación de la superficie del implante puede realizarse usando las siguientes técnicas:

1. Óxidos metálicos y óxidos semiconductores porosos.

35 Los óxidos metálicos u óxidos semiconductores porosos se producen generalmente mediante dos procedimientos que compiten, permitiéndose que el ataque químico del óxido y el crecimiento del óxido actúen simultáneamente. Por ejemplo, se conoce el ataque de dióxido de silicio con ácido fluorhídrico al mismo tiempo que nuevo óxido se anodiza sobre el material (Profesor Hans Arwin IFM, LiT H, comunicación personal). Una técnica correspondiente se ha descrito para óxido de aluminio que puede hacerse poroso mediante anodización en ácido sulfúrico (Gonzalez et
40 al., J. Electrochem. Soc. 147, 984, 2000). El dióxido de titanio es soluble en ácido fluorhídrico (Merck Index) y puede proporcionarse con una capa de óxido poroso de manera correspondiente.

2. Alquilación de óxidos metálicos y óxidos semiconductores.

Una superficie hidrófoba puede obtenerse mediante alquilación de óxidos metálicos y óxidos semiconductores. El
45 óxido de titanio puede hacerse hidrófobo mediante incubación en butanol (Nygren, H. Colloids and Surfaces B: Biointerfaces 6, 329, 1996) o mediante tratamiento con hexametildisilazano en fase gaseosa o disuelto en un disolvente adecuado. Este último procedimiento también puede usarse para alquilación de óxido de silicio y óxido de aluminio. El resultado es que la superficie está cubierta por grupos metilo (-CH₃) y es hidrófoba. Se ha descubierto que el óxido de titanio con una superficie hidrófoba tiene un efecto de regulación descendente sobre las células en contacto con él menor que los materiales hidrófilos correspondientes (Figura 2). Hay también una mayor proporción
50 de células que sobreviven en contacto con el material (Figura 1).

3. Adición de sustancias que neutralizan radicales oxígeno.

Sustancias que neutralizan radicales oxígeno pueden ser sustancias que tienen una acción de neutralización directa y son a su vez destruidas en la reacción con radicales oxígeno, por ejemplo tocoferol, glutatión y cisteína. Enzimas,
55 tales como superóxido dismutasa y catalasa descomponen radicales oxígeno en peróxido de hidrógeno y agua y no son afectadas, a su vez, por la reacción. Todos estos tipos diferentes de sustancias que neutralizan radicales oxígeno se han usado en diferentes contextos para actuar sobre procesos de inflamación, y el uso de estas sustancias se conoce en la técnica. El glutatión se ha acoplado de forma covalente a superficies de oro (Lestelius et

al. J. Biomed. Mater. Res. 28 871, 1994) y en tales casos ha demostrado tener un efecto inesperado y favorable sobre la supervivencia de células en contacto con implantes (Nygren et al. J. Biomed. Mater. Res. 45, 117-124, 1999).

4. Inclusión de magnesio en óxidos metálicos

- 5 La implantación de magnesio en óxido de aluminio con el fin de estimular la formación de hueso se ha realizado anteriormente usando técnicas de implante iónico (Zreiqat et al., J. Biomed. Mater. Res. 44, 389, 1999). Ésta es una posible manera de aplicar magnesio de acuerdo con la invención.

Breve descripción de las figuras

- 10 La figura 1 muestra que la supervivencia celular (FDA⁺) es superior en una superficie de óxido de titanio alquilado.
La figura 2 muestra que la capacidad de estimulación para PMA (acetato de forbol miristato) es mayor en una superficie de óxido de titanio alquilado.
La figura 3 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido de óxido de titanio poroso que se ha producido mediante anodización en el 0,5 % en volumen de HF, a 50 V durante 90 minutos.
15 La figura 4 muestra una imagen de microscopio electrónico de barrido de óxido de titanio poroso que se ha producido mediante anodización en el 0,5 % en volumen de HF y el 10 % en volumen de HNO₃ a 25 V durante 30 minutos.

Realizaciones ilustrativas

Producción de una capa superficial porosa de TiO₂ sobre titanio

- 20 Piezas (8 x 8 x 1 mm) de una placa de titanio disponible en el mercado se montaron en una sección de titanio y se acoplaron como ánodo en un aparato de electroforesis. El cátodo estaba hecho de alambre de platino, y el electrolito usado era ácido fluorhídrico (HF) a una concentración del 0,5 % en volumen. Se aplicó un voltaje de 50 V entre los electrodos y se leyó una corriente de 2 mA en el sensor de voltaje. El resultado después de 90 minutos de anodización en el 0,5 % en volumen de HF se muestra en la figura 3.
25 Puede obtenerse un mejor resultado aumentando la tasa de oxidación mediante la adición de un ácido adicional. La electrolisis se realizó con una mezcla de HF (al 0,5 % en volumen) y HNO₃ (al 10 % en volumen) como electrolito. Después de 30 minutos a un voltaje de 25 V, se obtuvo el resultado mostrado en la figura 4.

Producción de una capa superficial porosa hidrófoba de TiO₂ sobre titanio

- 30 Las piezas se hicieron hidrófobas colocándolas en una atmósfera saturada de hexametildisilazano, o lavándolas en una mezcla del 90 % en volumen de butanol y el 10 % en volumen de agua.

Producción de una capa superficial porosa hidrófoba, que neutraliza radicales oxígeno, de TiO₂ sobre titanio

Las piezas hidrófobas se sumergieron en una solución acuosa de 100 µm de glutatión o una solución alcohólica de 100 µg/ml de tocoferol, o una mezcla de superóxido dismutasa (10 µg/ml) y catalasa (90 µg/ml) y se dejaron secar.

Inclusión de magnesio en la superficie del implante

- 35 Se colocó titanio poroso como cátodo en un baño de electrolisis con MgCl₂ 0,1 M y platino como ánodo. A un voltaje de 50 V, se forma una capa de magnesio en el fondo de los poros después de 10 minutos de electrolisis.

- 40 En resumen, la invención se refiere a un implante destinado a su implantación en hueso y en tejido blando y que comprende un metal y/o un semiconductor y una capa de un óxido metálico y/o un óxido semiconductor sobre la superficie del metal/semiconductor/óxido metálico o el semiconductor/óxido semiconductor, donde la capa de óxido es hidrófoba y tiene poros, y a un procedimiento para tratar la superficie de un implante destinado a su implantación en hueso y en tejido blando que comprende un metal y/o un semiconductor y una capa de un óxido metálico y/o un óxido semiconductor sobre la superficie del metal/semiconductor/óxido metálico o el semiconductor/óxido semiconductor, donde la capa de óxido se hace porosa e hidrófoba.

REIVINDICACIONES

1. Implante destinado a su implantación en hueso y en tejido blando y que comprende un metal o un semiconductor y una capa de un óxido metálico o un óxido semiconductor sobre la superficie del metal o el semiconductor, en el que la capa de óxido es hidrófoba y tiene poros.
- 5 2. Implante de acuerdo con la reivindicación 1, en el que los poros de la capa de óxido tienen un diámetro mínimo de 0,2 μm .
3. Implante de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que los poros de la capa de óxido tienen un diámetro máximo de 3,0 μm .
- 10 4. Implante de acuerdo con la reivindicación 1 ó 2, en el que los poros de la capa de óxido tienen un diámetro máximo de 1,0 μm .
5. Implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la superficie de la capa de óxido tiene una capa de sustancia que neutraliza radicales oxígeno.
6. Implante de acuerdo con la reivindicación 5, en el que la sustancia que neutraliza radicales oxígeno es glutatión.
- 15 7. Implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que el metal es titanio y el óxido es dióxido de titanio.
8. Implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de óxido está recubierta con una capa de magnesio.
- 20 9. Procedimiento para tratar la superficie de un implante destinado a su implantación en hueso o en tejido blando y hecho de un metal o semiconductor que tiene sobre la superficie una capa de óxido metálico y/o de óxido semiconductor, comprendiendo dicho procedimiento las etapas de: hacer porosa a la capa de óxido y hacer hidrófoba a la capa de óxido.
10. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con la reivindicación 9, que comprende una etapa en la que la capa de óxido se trata con una sustancia que neutraliza radicales oxígeno.
- 25 11. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende una etapa en la que la sustancia que neutraliza radicales oxígeno está unida a la capa de óxido mediante adsorción o absorción.
12. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con la reivindicación 10 u 11, en el que la sustancia que neutraliza radicales oxígeno es glutatión.
- 30 13. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para hueso o tejido blando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el óxido se hace poroso mediante anodización en un electrolito compuesto por el 0,5 - 0,1 % en volumen de ácido fluorhídrico.
14. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para hueso o tejido blando de acuerdo con una de las reivindicaciones 9 a 12, en el que el óxido se hace poroso mediante anodización en un electrolito compuesto por el 0,5 - 0,1 % en volumen de ácido fluorhídrico y el 10 % en volumen de ácido nítrico.
- 35 15. Procedimiento de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 14, en el que la capa de óxido se hace hidrófoba incubando la capa en una atmósfera de hexametildisilazano.
16. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 9 a 15, procedimiento que comprende una etapa en la que la capa de óxido se recubre con una capa de magnesio.
- 40 17. Procedimiento para tratar la superficie de un implante para la implantación en hueso o en tejido blando de acuerdo con la reivindicación 16, en el que el magnesio se aplica de forma electrolítica, usando el implante como cátodo.

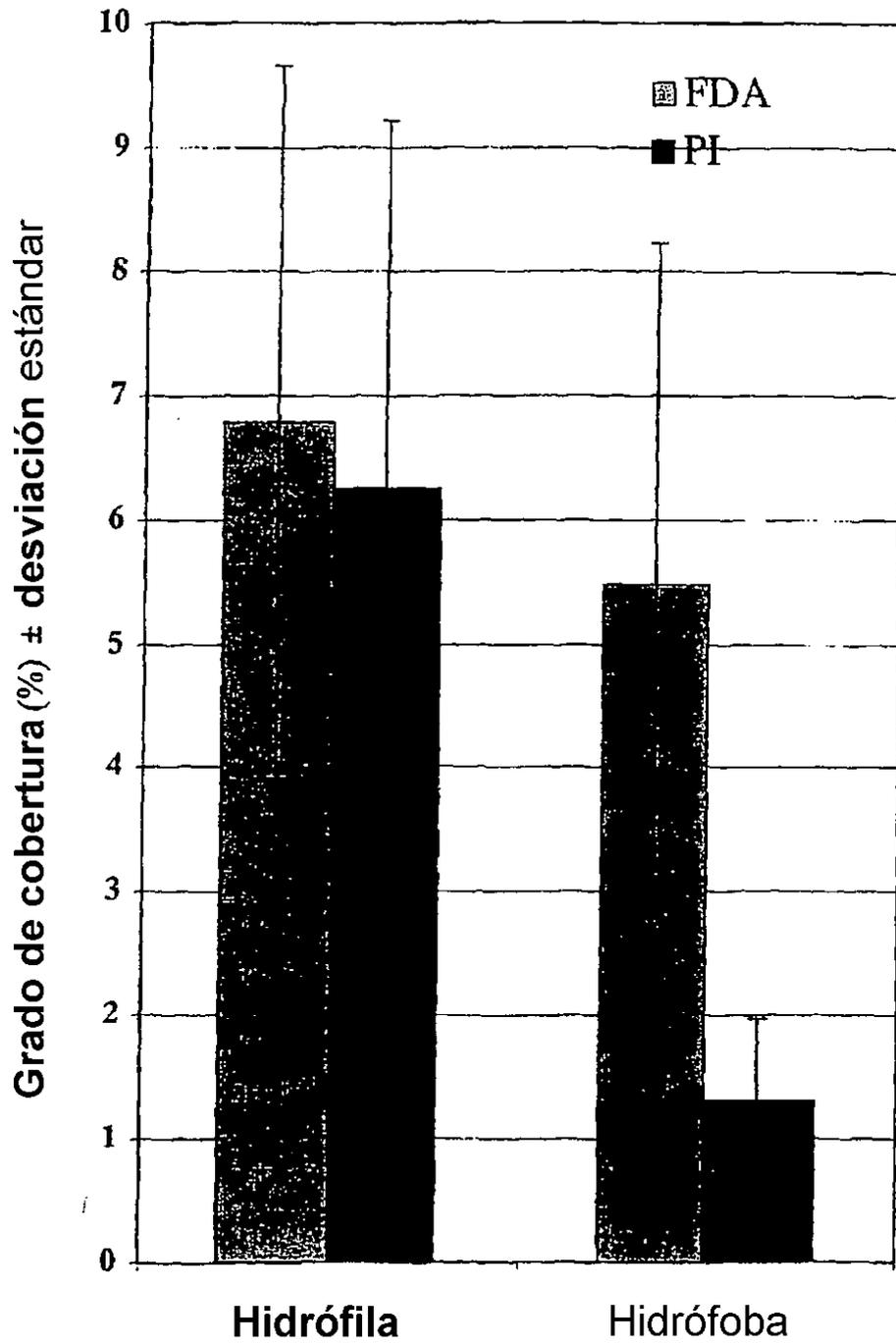


Figura 1

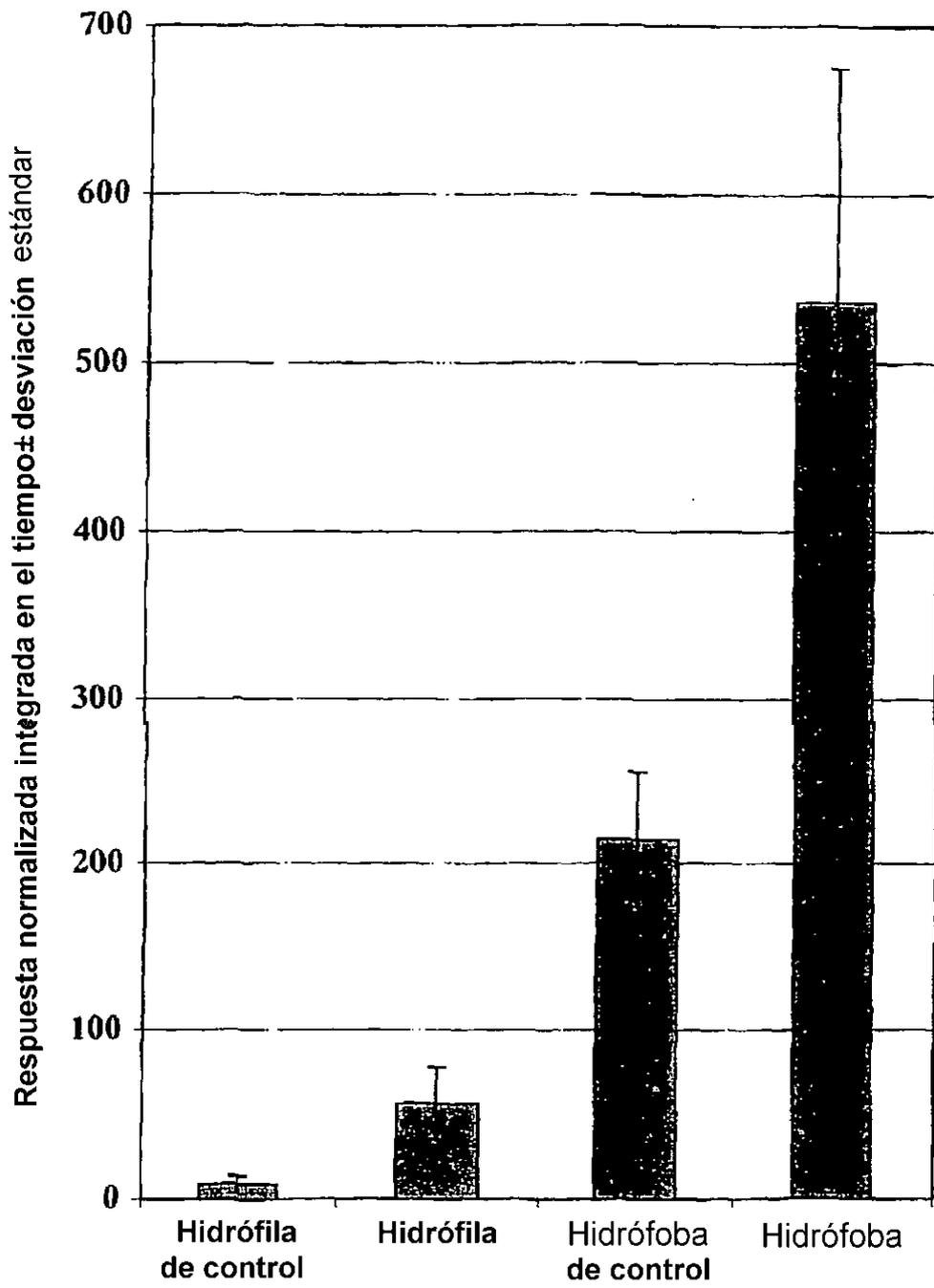


Figura 2

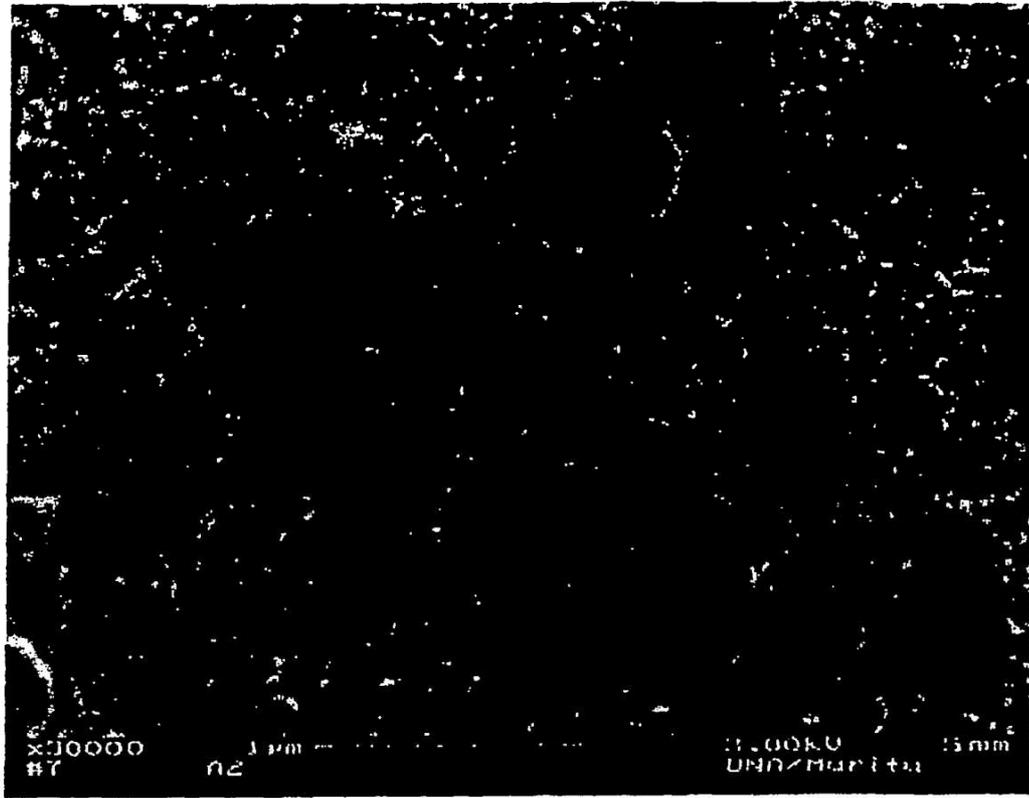


Figura 3

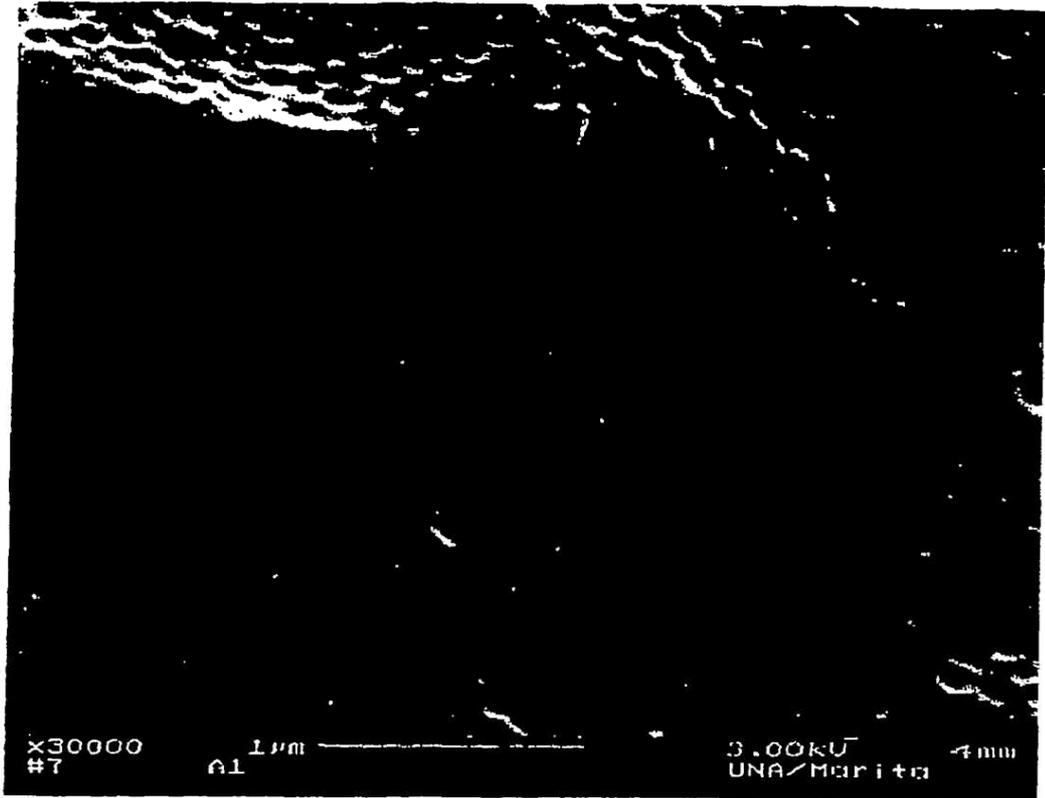


Figura 4