

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 371 337**

51 Int. Cl.:

A61C 8/00 (2006.01)

A61L 27/32 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/56 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **02744042 .9**

96 Fecha de presentación: **26.06.2002**

97 Número de publicación de la solicitud: **1406552**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.04.2004**

54 Título: **MÉTODO PARA TRATAR UN IMPLANTE, Y DICHO IMPLANTE.**

30 Prioridad:
04.07.2001 SE 0102389

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
30.12.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
30.12.2011

73 Titular/es:
**NOBEL BIOCARE SERVICES AG
POSTFACH
8058 ZÜRICH-FLUGHAFEN, CH**

72 Inventor/es:
HALL, Jan

74 Agente: **Durán Moya, Carlos**

ES 2 371 337 T3

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

DESCRIPCIÓN

Método para tratar un implante, y dicho implante

5 La presente invención se refiere a un método para tratar adicionalmente un implante que se ha fabricado a partir de un material histocompatible, preferentemente titanio, y está producido a partir de una pieza inicial de dicho material. La invención se refiere asimismo a un implante fabricado de este material histocompatible.

10 Actualmente se conoce asimismo, en relación con los implantes, la utilización de revestimientos que estimulan el crecimiento óseo de CaP (compuestos de fosfato de calcio), por ejemplo en forma de HA (hidroxiapatita). Estos se pueden aplicar, por ejemplo, mediante un método de pulverización catódica, en forma de la denominada pulverización catódica RF con tratamiento térmico posterior. En este sentido, es conocido el modo de utilizar la capa de CaP como base o depósito para agentes o sustancias que estimulan el crecimiento óseo, que comprenden factores de crecimiento y diferenciación. Dichos agentes o sustancias que estimulan el crecimiento óseo comprenden factores de crecimiento y diferenciación y pueden incluir, por ejemplo, el factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento de fibroblastos (FGF), el factor de crecimiento transformante (TGF) o sustancias que pertenecen a la superfamilia del TGF- β , tales como la BMP (proteínas morfogenéticas óseas). En este sentido se hace referencia, entre otros, al documento WO-A-00 72 775, presentado por el mismo solicitante, y a los campos relevantes de la técnica anterior citados en el mismo.

20 El documento WO-A-00 72 775 da a conocer un implante dental, preferentemente fabricado de titanio, que está revestido con un compuesto de fosfato de calcio con un grosor entre unos pocos Angströms y 20 μm . La capa de compuesto de fosfato de calcio puede tener un grado de cristalización entre el 75% y el 100% o entre el 0% y el 75%. Una capa de agente que estimula el crecimiento óseo, tal como la BMP, está aplicada a esta capa de compuesto de fosfato de calcio. La capa de agente que estimula el crecimiento óseo tiene un grosor entre unos pocos Angströms y 1 μm .

30 El documento WO-A-00 72 776 da a conocer un implante dental, preferentemente fabricado de titanio, que es oxidado para proporcionar una capa de óxido de un grosor entre 0,5 μm y 10 μm . La capa de óxido tiene una rugosidad superficial dentro del intervalo de 0,4 μm y 5 μm . Una capa de agente que estimula el crecimiento óseo, tal como el TGF- β , está aplicada a esta capa de óxido.

35 El documento WO-A-00 72 777 da a conocer un implante dental, fabricado de titanio, que es oxidado para proporcionar una capa de óxido de un grosor entre 1 μm y 20 μm . La capa de óxido tiene una rugosidad superficial dentro del intervalo de 1 μm y 5 μm y es altamente porosa, con diámetros de poro en el intervalo de 0,01 μm y 10 μm . Una capa de agente que estimula el crecimiento óseo, tal como la BMP, está aplicada a esta capa de óxido.

40 El documento WO-A-02 78 759, publicado el 10.10.2002, da a conocer un implante dental fabricado de titanio, cubierto por una capa de óxido, que está cubierto además por una capa de un compuesto de fosfato de calcio de un grosor entre 0,1 μm y 50 μm .

45 En relación con los implantes en contextos odontológicos, por ejemplo en el hueso de la mandíbula, existe la necesidad de conseguir un grado elevado de individualidad de tratamiento debido a la presencia de estructuras, respuestas físicas, grados de acidez, etc. de dicho hueso ampliamente variables. Por lo tanto, existe la necesidad de poder conseguir las propiedades del implante deseadas en personas diferentes que pueden reaccionar de modo muy distinto a revestimientos o sustancias que estimulan el crecimiento óseo. Mediante la elección de la porosidad y el grosor de la capa de óxido del material, por ejemplo la capa de óxido de titanio, el material del implante puede estimular, por sí mismo, el proceso de incorporación, y la utilización de revestimientos/agentes que estimulan el crecimiento óseo se puede combinar con la elección de la porosidad y el grosor de la capa de óxido para permitir una estimulación adicional. La invención tiene por objetivo resolver este problema, entre otros, y propone estructuras de implante que se adaptan a situaciones de tratamiento diferentes.

55 Es útil utilizar revestimientos y agentes y métodos que son de por sí conocidos, de manera que los resultados deseados no sean ambiguos. La invención tiene por objetivo asimismo resolver este problema.

60 En ciertas situaciones de tratamiento, existe, en consecuencia, la necesidad de poder suministrar y controlar cantidades relativamente grandes de agentes o sustancias que estimulan el crecimiento óseo y que mantienen el crecimiento óseo. La invención propone, por ejemplo, unos depósitos principal y secundario para dichos revestimientos o sustancias. En este contexto, un problema es combinar la estructura de las capas de óxido con las capas de CaP/HA y del agente que estimula el crecimiento óseo de tal modo que se consigan los resultados más eficaces en diferentes casos individuales. La invención resuelve asimismo este problema.

65 Lo que se puede considerar principalmente como caracterizante del método es la utilización de tres etapas de tratamiento sucesivas. En la primera etapa de tratamiento, todas o algunas de las superficies exteriores del implante son oxidadas con una capa de grosor sustancial, significando en este caso un grosor de más de 5 μm , y con una porosidad o un volumen de poros sustancial. En la segunda etapa, un compuesto o compuestos de fosfato de calcio

(CaP), preferentemente en forma de hidroxiapatita (HA), se aplican a la superficie o superficies porosas. En la tercera etapa, un agente/sustancia que estimula el crecimiento óseo se aplica a la capa, preferentemente después de que se ha completado la aplicación de CaP. La invención está definida en las reivindicaciones 1 y 2.

5 En desarrollos adicionales del nuevo método, una o varias primeras superficies del implante están dotadas de dicha capa de óxido que está revestida con compuesto o compuestos de fosfato de calcio o con dichos revestimientos o agentes que estimulan el crecimiento óseo. Una o varias segundas superficies sobre la capa de óxido están revestidas con agentes que estimulan el crecimiento óseo o con dicho compuesto o compuestos de fosfato de calcio, de manera tal que la primera y la segunda superficies tienen capas de óxido de dicho tipo, pero la capa de óxido
10 está revestida de modo distinto, es decir, con revestimiento o revestimientos o agentes que estimulan el crecimiento óseo, en un caso, y compuesto o compuestos de fosfato de calcio, en el otro.

15 Todo o parte del exterior del implante puede estar dotado de una capa de óxido de grosor sustancial y con una disposición de poros que en una realización puede tener una porosidad o un volumen de poros sustancial. La disposición de poros está diseñada, en este caso, para recibir una o varias primeras capas de revestimientos de CaP. Las segundas capas de agentes/sustancias que estimulan el crecimiento óseo están dispuestas sobre la disposición de poros, en la parte superior de dichas capas de CaP/HA.

20 En desarrollos adicionales de la invención, la capa o capas intermedias de CaP/HA tienen una doble función, en la que, en una primera función, la capa en cuestión, junto con la capa porosa y gruesa de óxido, forma una base de depósito o almacenamiento para la capa de agente que estimula el crecimiento óseo, que está sobre el exterior. Además, la capa de CaP/HA participa en la función que estimula el crecimiento óseo o la función que mantiene el crecimiento óseo, trabajando preferentemente la capa o capas de CaP con una mayor perspectiva temporal para su liberación, comparadas con las capas de agente que estimula el crecimiento óseo.

25 En desarrollos adicionales del concepto inventivo, el implante tiene primera y segunda superficies dotadas de capas de óxido, pero que están dotadas, cada una, de CaP/HA o agente que estimula el crecimiento óseo, de manera tal que diferentes estructuras o revestimientos de capas están presentes sobre la primera y la segunda superficies. En una realización preferente, el revestimiento de CaP puede tener un grosor dentro del intervalo de unos pocos Angströms a 20 μm . La capa de agente que estimula el crecimiento óseo tiene preferentemente un grosor entre unos pocos Angströms y 1 μm . El CaP tiene un grado elegido de cristalización. La capa de CaP se puede aplicar mediante pulverización catódica (por ejemplo, pulverización catódica con magnetrón) de una sustancia de CaP sustancialmente amorfa en un principio y de un tratamiento térmico posterior. Cuando el material del implante es por ejemplo titanio, la aplicación y el tratamiento térmico del CaP es tal que se consiguen hundimientos en la capa de
30 CaP, que pueden contribuir al anclaje de la capa de agente que estimula el crecimiento óseo.

35 Además, el implante puede tener superficies sin una capa de oxidación porosa y revestidas con CaP y agente que estimula el crecimiento óseo o con CaP o únicamente agente que estimula el crecimiento óseo.

40 Características adicionales de la invención serán evidentes a partir de las reivindicaciones adjuntas de la patente. Mediante lo que se ha propuesto anteriormente, es posible satisfacer situaciones de tratamiento en las que existe la necesidad de una cantidad máxima de agentes o sustancias que estimulan el crecimiento óseo que están destinadas a ser soportadas por el implante. La propia estructura de la capa de óxido tiene propiedades que favorecen el crecimiento óseo y la incorporación ósea y que ahora se pueden complementar con revestimientos,
45 sustancias y agentes de dicho tipo. El aspecto temporal de la liberación de los revestimientos, los agentes o las sustancias en el estado implantado se puede fijar dentro de amplios límites. Según la invención, partes diferentes del implante pueden estar dotadas de combinaciones diferentes de capas de óxido, CaP y agente que estimula el crecimiento óseo, que pueden proporcionar los efectos de consolidación y crecimiento deseados en diferentes niveles o circunferencias del implante/hueso de la mandíbula. Se pueden utilizar técnicas probadas y verificadas.

50 Las realizaciones propuestas en la presente solicitud de un método y un implante según la invención se describirán a continuación haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

55 la figura 1 muestra, a escala muy ampliada, una sección vertical a través del implante y una parte de la capa de óxido dispuesta sobre el mismo y que interactúa con un hueso, por ejemplo un hueso de la mandíbula,

60 la figura 2 muestra, en forma de diagrama de bloques, la producción de un implante a partir de una pieza inicial,

las figuras 3 a 6 muestran diferentes etapas de tratamiento del implante producido según la figura 2, y

65 la figura 7 muestra, esquemáticamente en una vista vertical, un implante que ha sido tratado en dichas etapas según las figuras 3 a 6.

En la figura 1, el numeral de referencia -1- indica un implante, o más bien partes de un implante. El implante está dispuesto de manera de por sí conocida en el hueso -2- (parcialmente mostrado) de la mandíbula. El implante tiene una parte no oxidada -1a- y una capa de óxido -1b-. La capa de óxido tiene un grosor sustancial -T-. La capa de óxido está dotada de una disposición de poros en la que, en la figura 1, se han mostrado varios poros -2-, -3-, -4- y -5-. Los poros se bifurcan hacia el interior desde el exterior -1b'- de la capa superficial hasta dentro de la capa -1b"- que se une en dicha parte maciza -1a-. En el presente caso, existen canales de poro que se estrechan hacia el interior desde el exterior, en dirección a las partes interiores -1b"- de la capa de óxido. Dichas partes de estrechamiento del poro se han indicado mediante -6-, -7-, -8-, -9-, -10-, -11-. De acuerdo con el concepto inventivo, el aspecto de los poros y los canales en la capa se puede variar considerablemente en función del método de producción y de los parámetros de la producción de la capa de óxido. De acuerdo con una idea de la invención, la disposición de poros se dotará primero de una o varias capas de compuestos de fosfato de calcio CaP. En la figura 1 se ha indicado mediante -12- dicho revestimiento de CaP. Dependiendo del método de aplicación para la capa de CaP, la capa o capas pueden estar dotadas de grosores diferentes, tal como se puede ver a partir de la figura. De esta manera, -2a- y -2b- indican que están presentes capas de CaP más gruesas sobre partes del desarrollo de la capa de CaP. Una o varias capas de sustancia -13- que estimula el crecimiento óseo se han aplicado sobre el exterior de dichas capas de CaP. Dependiendo del desarrollo de la capa de óxido sobre su exterior, la capa -13- puede adoptar grosores diferentes. En el presente caso, se ha mostrado un ejemplo en el que la capa de agente que estimula el crecimiento óseo tiene un grosor mayor que la capa o capas de CaP. En otras realizaciones ilustrativas, se puede invertir la posición de los grosores.

La sustancia -13- que estimula el crecimiento óseo puede ser uno de los agentes o sustancias que estimulan el crecimiento óseo mencionados en la introducción, por ejemplo BMP, preferentemente rhBMP-2 y/o rhBMP-7.

La figura 1 indica asimismo que se liberan sustancias corporales o sustancias del hueso de la mandíbula durante un cierto tiempo después de que el implante se ha implantado en el hueso de la mandíbula. Esto se ha mostrado mediante las flechas -14- dirigidas hacia el implante. De acuerdo con la invención, las sustancias o los agentes entre o sobre el implante se liberarán en el sentido opuesto. La liberación de sustancias corporales y la liberación de los revestimientos del implante se han indicado mediante las flechas -15-. Una vez que ha ocurrido un cierto grado de liberación de la capa exterior de agente que estimula el crecimiento óseo, comienza la liberación de la capa o capas de CaP, que se ha indicado mediante las flechas discontinuas -16-. Las sustancias entran en el espacio o el intersticio entre el hueso de la mandíbula y el implante, cuyo intersticio se llenará por el crecimiento óseo en el hueso -2- de la mandíbula. Dicho crecimiento óseo hace asimismo que el hueso de la mandíbula crezca hacia el interior del sistema de poros y, tras la liberación tanto de la capa de agente que estimula el crecimiento óseo como de la capa de CaP, el crecimiento óseo colabora con el sistema de poros y el óxido de titanio en esto último, que, de acuerdo con lo anterior, estimula asimismo, a su vez, el crecimiento óseo.

En el diagrama de bloques en la figura 2, el numeral de referencia -18- indica un aparato de producción o una estación de producción para implantes. La producción implica el trabajo de piezas iniciales de material histocompatible, preferentemente en forma de titanio -19-. Una de dichas piezas iniciales se ha indicado mediante -19-. Un implante -20- se recoge de la estación -18- y se trata adicionalmente en las etapas funcionales según las figuras 3, 4, 5 y 6.

En la figura 3, la capa de óxido se produce sobre todo o parte del implante -20- mediante oxidación anódica, que es un método electroquímico. Las superficies relevantes del implante están expuestas de manera que, tras la inmersión en un recipiente -21- que contiene electrolito -22-, tiene lugar la oxidación de las superficies en cuestión. El método es de por sí conocido y, por lo tanto, no se describirá en este documento. No obstante, se señalará que el método utiliza una fuente de voltaje -23- y un cátodo -24-. Antes del tratamiento en la estación según la figura 3, el implante ha sido trabajado mecánicamente mediante torneado, fresado, pulido, grabado, etc. Las partes del implante que no se han de dotar de capas de óxido están protegidas de manera de por sí conocida. La estructura de la capa de óxido puede ser afectada por varios parámetros en el proceso, por ejemplo la composición y la temperatura del electrolito, el voltaje aplicado y la corriente, la forma geométrica del electrodo, el tiempo de tratamiento, etc. La estación, como tal, está indicada mediante -24- en la figura 3. Después de la preparación en la estación -24-, el implante -20- se transfiere a la estación -25- según la figura 4. Las partes exteriores -20a- o las partes superficiales relevantes del implante estarán dotadas en todo o en parte de un revestimiento o revestimientos similares a una película o a una capa. Esto se puede hacer de manera de por sí conocida en una cámara -26-, y el revestimiento se puede aplicar mediante la denominada "pulverización catódica con RF" o "pulverización catódica con magnetrón". En este sentido, se puede hacer referencia, entre otras, a la solicitud PCT número WO 98/48862. En la cámara, uno o varios compuestos de fosfato de calcio -27- se aplican o se pulverizan catódicamente sobre la superficie o partes de la superficie del implante. El implante -20- se transfiere a continuación a un horno -28-, en el que dicho implante se somete a un tratamiento térmico. Se pueden elegir temperaturas, por ejemplo de 600°C, y tiempos para el tratamiento en vapor de agua saturado. El tratamiento térmico proporciona la cristalización parcial del revestimiento aplicado en la cámara -26-. En el presente caso, un grado adecuado de cristalización está entre el 25 y el 75%, que se fijará con relación al grado de cristalización del 0% aplicable a la superficie radiológicamente amorfa en la que el tamaño de partícula es alrededor de 50 nm. El grado de cristalización puede ser, por ejemplo, del 25 al 75% o del 75 al 100%. En el caso de tres capas o revestimientos, por ejemplo, el grado de cristalización en la capa -1- puede ser del 75 al 100%, y en la capa -2- puede ser del 25 al 100%, mientras que la capa -3- es amorfa.

5 Después del tratamiento en el horno -29-, el implante -20- se transfiere a la estación, según la figura 6, para aplicación del agente que estimula el crecimiento óseo, de acuerdo con lo anterior. Según la figura 6, se utiliza un recipiente -30- en el que una solución de agente que estimula el crecimiento óseo está indicada mediante -31-. La inmersión tiene lugar durante un tiempo elegido que se ajusta con respecto a la función de liberación de la capa de agente que estimula el crecimiento óseo (deposición química húmeda) sobre el implante, al tiempo de secado y/o a otro parámetro.

10 La figura 7 muestra el implante completamente tratado. El implante puede comprender, por ejemplo, tres superficies diferentes -32-, -33-, -34-, estando dotadas todas las superficies de la capa de óxido descrita, estando dotada una primera superficie -32- solamente de CaP, una segunda superficie -33- solamente de agente que estimula el crecimiento óseo, y la superficie -34- tanto de CaP como de agente que estimula el crecimiento óseo, según la figura 1.

15 El revestimiento de CaP puede tener un grosor dentro del intervalo de unos pocos Angströms a 20 μm , mientras que la capa de agente que estimula el crecimiento óseo puede tener un grosor entre unos pocos Angströms y 1 μm . Dichos valores se han de considerar como valores medios (ver la capa 13 en la figura 1). La capa de óxido puede tener una rugosidad superficial en el intervalo de 0,4 a 5 μm . La capa de óxido es altamente porosa, con un número de poros de 1×10^7 a 1×10^{10} poros/ cm^2 . Cada superficie de la capa de óxido tiene principalmente poros con tamaños de diámetro dentro del intervalo de 0,1 a 10 μm y/o un volumen total de poros que está en un intervalo de 5×10^{-2} y 10^{-5} cm^3 . Las capas interiores pueden tener un mayor grado de cristalización que las capas exteriores, y la capa de CaP más interior puede tener de esta manera un grado de cristalización del 75 al 100%.

20

REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para tratar adicionalmente un implante (20) de material histocompatible, preferentemente titanio, y producido a partir de una pieza inicial (19) de dicho material, en el que todas o algunas de las superficies exteriores del implante (20) se oxidan para proporcionar una capa de óxido (1b) de grosor sustancial, preferentemente con un grosor de más de 5 μm , y con porosidad o volumen de poros sustancial, **caracterizado porque**
- 10 - un compuesto de fosfato de calcio (12), preferentemente en forma de hidroxiapatita, se aplica a la superficie porosa de la capa de óxido (1b), y **porque**
- 15 - un agente (13) que estimula el crecimiento óseo se aplica a continuación sobre la parte superior del compuesto de fosfato de calcio (12), preferentemente después de que este último ha sido secado completamente.
- 20 2. Implante (20) fabricado de material histocompatible, preferentemente titanio, en el que todas o parte de las superficies exteriores (34) del implante (20) están dotadas de una capa de óxido (1b) de grosor sustancial y de una disposición de poros que tiene una porosidad o un volumen de poros sustancial, **caracterizado por** una o varias capas de compuesto de fosfato de calcio (12) dispuestas sobre la disposición de poros de la capa de óxido (1b), y por una capa de un agente (13) que estimula el crecimiento óseo, preferentemente la BMP, por ejemplo la rhBMP-2 o la rhBMP-7, dispuesta sobre la parte superior de dicha capa o capas de compuesto de fosfato de calcio (12).
- 25 3. Implante, según la reivindicación 2, **caracterizado porque** unas superficies exteriores (32, 33) adicionales del implante (2), que tienen una capa de óxido, están revestidas con una capa de compuesto de fosfato de calcio (12) o con una capa de agente (13) que estimula el crecimiento óseo.
- 30 4. Implante, según la reivindicación 2 ó 3, **caracterizado por** superficies que no tienen una capa de oxidación porosa, que están revestidas con compuesto de fosfato de calcio y agente que estimula el crecimiento óseo o únicamente con compuesto de fosfato de calcio o únicamente agente que estimula el crecimiento óseo.
- 35 5. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4, **caracterizado porque** la capa de óxido (1b) con la disposición de poros y la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) forman un depósito principal para la capa de agente (13) que estimula el crecimiento óseo.
- 40 6. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, **caracterizado porque** la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) tiene un grosor dentro del intervalo de unos pocos Angströms y 20 μm , y **porque** la capa de agente (13) que estimula el crecimiento óseo tiene un grosor entre unos pocos Angströms y 1 μm .
- 45 7. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 6, **caracterizado porque** la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) constituye un compuesto de fosfato de calcio sustancialmente amorfo, pulverizado catódicamente sobre la superficie del implante, que a continuación se trata térmicamente.
- 50 8. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 7, **caracterizado porque** la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) está formada con hundimientos que contribuyen a aumentar la estabilidad del agente (13) que estimula el crecimiento óseo en la capa de compuesto de fosfato de calcio (12).
- 55 9. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) tiene un grado de cristalización del 25 al 75%.
10. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** la capa de compuesto de fosfato de calcio (12) tiene un grado de cristalización del 75 al 100%.
11. Implante, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 8, **caracterizado porque** están dispuestas tres capas de compuesto de fosfato de calcio (12) con grados diferentes de cristalización, teniendo la primera capa un grado de cristalización del 75% al 100%, teniendo la segunda capa un grado de cristalización del 25 al 75%, y siendo la tercera capa amorfa.

Fig. 1



