



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA



⑪ Número de publicación: **2 379 304**

⑯ Int. Cl.:
A61L 27/04 (2006.01)
A61L 27/30 (2006.01)

⑫

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- ⑯ Número de solicitud europea: **08788378 .1**
⑯ Fecha de presentación: **19.08.2008**
⑯ Número de publicación de la solicitud: **2200669**
⑯ Fecha de publicación de la solicitud: **30.06.2010**

⑭

Título: **Método para fabricar un material bioactivo para implantes**

⑬ Prioridad:

20.08.2007 GB 0716220
06.09.2007 GB 0717317
01.02.2008 GB 0801840
19.06.2008 GB 0811268

⑭ Titular/es:

SMITH & NEPHEW, PLC
15 ADAM STREET
LONDON WC2N 6LA, GB

⑮ Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.04.2012

⑭ Inventor/es:

HOWLING, Graeme y
GUNNING, Paul

⑮ Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.04.2012

⑭ Agente/Representante:

de Elzaburu Márquez, Alberto

ES 2 379 304 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 fabricar un material bioactivo para implantes

Campo de la invención

- 5 La invención se refiere a un material y a un método de producción de un material que es apropiado para su uso como implante o para su uso como sustitutivo en reconstitución ósea.
- La reconstitución de defectos óseos o lesiones tales como fractura de cuello de fémur, fusión de columna vertebral dientes dañados resulta un procedimiento común. Por ejemplo, cada año solo en Estados Unidos, se usan más de 500.000 implantes de prótesis de cadera, 250.000 procesos quirúrgicos de fusión de columna vertebral y 500.000 cirugías de implante dental.
- 10 El titanio y sus aleaciones, debido a un elevada tenacidad y excelente biocompatibilidad, se usan ampliamente en implantes médicos tales como prótesis articulares, dispositivos de fijación de fracturas e implantes dentales. Otros materiales comúnmente usados en los implantes médicos y dentales, incluyen cobalto cromo, circonio pulido, oxinio (óxido de circonio) y acero inoxidable. No obstante, el titanio y estos otros materiales demuestran una pobre capacidad para unirse químicamente al hueso, y de este modo resultan frecuentes las osteolisis y la posterior pérdida de los implantes que comprenden estos materiales.
- 15 El rendimiento de un implante ortopédico puede verse afectado por la calidad de la interfase formada entre el implante y el hueso o el cemento óseo. El desarrollo de la interfase implante-hueso (o cemento) se basa en un numero de factores que incluyen el área superficial, la carga, topografía, química y contaminación del implante. La interfase implante-hueso es la superficie del implante que actúa como superficie de contacto o descansa en posición adyacente al hueso cuando se produce el implante.
- 20 Existen varias técnicas para modificar la topografía de la interfase implante-hueso con el fin, por ejemplo, de mejorar la integración implante-hueso, como se describe en el documento WO 2007/0402981, el documento de EE.UU. 2003/0059742, el documento de EE.UU. 5.609.633 y el documento de WO 2006/104644. Estas técnicas incluyen pulverización de plasma y anodizado electroquímico de la superficie de la interfase implante-hueso. Los problemas asociados a la pulverización de plasma y el anodizado electroquímico incluyen, la formación de una interfase implante-hueso que presenta una baja resistencia a la fatiga, demuestra pobre adherencia al implante y sufre degradación, deslaminado o fisuración durante la implantación de larga duración.
- 25 Una técnica comúnmente usada para mejorar el crecimiento del tejido hacia el interior de los implantes ortopédicos es el granallado con partículas abrasivas de la superficie del implante, conocido de manera alternativa como granallado cortante o granallado de arena. Este proceso rentable confiere una estructura de superficie a escala micrónica a la superficie del implante por medio de granallado con partículas abrasivas. Se ha comprobado que dichas superficies desbastadas favorecen la unión celular y de este modo mejoran la unión física implante-hueso. Además, el mayor área de la superficie desbastada implica que un número mayor de células se puede unir a la interfase implante-hueso lo que también mejora la unión física implante-hueso. El implante que presenta dicha interfase modificada implante-hueso demuestra buenas propiedades osteointegradoras incluso en el caso de huesos de baja calidad.
- 30 No obstante, la técnica de granallado con partículas abrasivas puede provocar cambios importantes en la topografía superficial por medio de daño de los elementos metálicos de la superficie del implante. La técnica de granallado con partículas abrasivas también puede producir heterogeneidad de la composición química de la superficie debido a la presencia de partículas abrasivas intercaladas en la superficie del implante. La presencia de partículas abrasivas contamina la superficie del implante y afecta de manera negativa a la calidad de la interfase implante-hueso. Además, las partículas abrasivas se pueden desligar de la superficie del implante, dando lugar a una mayor desgaste del hueso, implante y zona del implante.
- 35 De manera adicional, un porcentaje de partículas abrasivas sobresale desde la superficie del implante provocando un micromovimiento localizado, movimiento del implante con respecto a la zona de implante y alteración del crecimiento hacia adentro del tejido en la superficie del implante. Hasta 40 % del área superficial del implante sometido a granallado cortante puede verse contaminado con partículas abrasivas que pueden conducir a problemas de interfase implante-hueso, menor biocompatibilidad del implante e inflamación de la zona local del implante.
- 40 45 Es un objetivo de la presente invención proporcionar un método de conformación de un implante que presente una mayor capa de interfase implante-hueso con una contaminación menor o nula provocada por las partículas abrasivas intercaladas en la superficie. La interfase implante-hueso es la superficie del implante que se actúa de superficie de contacto o descansa en posición adyacente al hueso cuando se produce el implante. También es un objeto de la presente invención proporcionar un método de conformación de un implante que presente una capa superficial bioactiva, porosa y nano-estructurada con mejores propiedades osteoconductoras y osteoinductoras.
- 50 55 Por tanto, se proporciona un material apropiado como implante que comprende un substrato de metal o de aleación

- 5 de metal y una capa principal formada sobre la superficie del substrato, presentando dicha capa principal un área superficial mayor que el área superficial del substrato. De manera sorprendente, se ha comprobado que la capa principal, formada de acuerdo con el método descrito en las reivindicaciones y por tanto de acuerdo con la presente invención, que presenta un área superficial mayor que el área superficial del substrato, favorece (en gran medida) la formación ósea sobre la superficie. De este modo, favorece la formación ósea y proporciona una fijación segura sobre el implante, proporcionando una mayor tasa de éxito del implante en términos de velocidad de recuperación de operación de implante y éxito total del implante fijado en dicha zona.
- 10 Durante el uso, la superficie de la capa principal del implante actúa como superficie de contacto con el hueso o el cemento óseo. De este modo, la capa principal, o de manera más específica, la superficie de la capa principal proporciona la interfase implante-hueso. El mayor área superficial de la capa principal significa que se presenta una mayor área superficial para rodear las células/cemento con el fin de lograr una mejor unión célula/cemento y con ello una mejor integración con el material y de este modo en el implante.
- 15 De acuerdo con la invención, se proporciona un método de conformación del material, que comprende las etapas de proporcionar un substrato de metal o aleación de metal descrito anteriormente y conformar una capa principal sobre la superficie del substrato tal que el área superficial de la capa principal sea mayor que el área superficial del substrato cubierto por la capa principal.
- 20 Preferentemente, el substrato comprende un metal de transición, una aleación de metal de transición o un óxido de metal de transición, por ejemplo, titanio, TiAlNb u óxido de titanio. El titanio y sus aleaciones, debido a su elevada tenacidad y excelente biocompatibilidad se adaptan de manera ideal como implantes ortopédicos. De manera opcional, el substrato puede comprender cobalto cromo, circonio pulido, oxínio (óxido de circonio), acero inoxidable, tántalo o cualquier combinación de estos. El substrato de acuerdo con la invención puede comprender cualquier metal, o aleación de metal u óxido de metal o combinación de estos, pero de manera apropiada, comprende titanio.
- 25 Preferentemente, la etapa de conformación de la capa principal del substrato de metal comprende alterar físicamente la superficie del substrato. La alteración física de la superficie del substrato desbasta la superficie del substrato aumentando de este modo su área superficial. La capa principal o bruta favorece la unión celular y de este modo la unión física del implante al hueso o a la zona de implante. La superficie desbastada presentada por la capa principal proporciona un área superficial considerablemente mayor que el área superficial del substrato cubierto por la capa principal.
- 30 La etapa de alteración física de la superficie del substrato para formar la capa principal puede comprender, por ejemplo, el maquinizado, el granallado con arena y el granallado cortante, o cualquier combinación de estas. Preferentemente, la etapa de alteración física comprende el granallado cortante de la superficie del substrato con partículas abrasivas tales como alúmina. La capa principal formada de este modo presenta una textura superficial, irregular, desbastada de picos, surcos, alvéolos y fosas que aumenta el área superficial disponible para la unión celular.
- 35 35 De manera alternativa, la etapa de alteración física del substrato puede comprender, por ejemplo, un tratamiento superficial macro o microfísico en el que se adhiere un revestimiento de perlas metálicas a la superficie del substrato. Las perlas forman una geometría porosa 3D sobre la superficie del substrato, proporcionando de este modo una capa principal que tiene un área superficial mayor que la superficie del substrato cubierta por el revestimiento. Preferentemente, la capa principal comprende una capa doble o triple de perlas sinterizadas sobre la superficie del substrato. Preferentemente, las perlas son perlas de titanio y presentan un diámetro medio de 328 μm .
- 40 45 De manera alternativa, o además de, el revestimiento puede contener una esponja o espuma tal como una red de fibras metálicas y/o filamentos. De manera alternativa, el propio substrato puede ser poroso o de tipo esponjoso, anulando el requisito del tratamiento físico de la superficie del substrato. Preferentemente, la estructura de espuma o de tipo esponja está formada por perlas sinterizadas que presentan diámetros de entre 15 y 50 μm y diámetros de poro de varios cientos de micrómetros a aproximadamente 1 mm.
- 50 55 Además, y después de la capa principal conformada físicamente, el método de conformación y finalización de la capa principal incluye de forma ideal tratar químicamente la capa principal conformada físicamente. La etapa de tratamiento químico de la capa conformada físicamente comprende sumergir el material en una disolución alcalina a aproximadamente 30-90 °C. El titanio o la aleación de titanio reaccionan con la disolución alcalina para formar titanatos alcalinos. De este modo, la superficie de la capa principal completa comprende titanatos alcalinos. Típicamente, la superficie de la capa principal completa también incluye óxido de titanio u óxidos de titanio. Preferentemente, la temperatura de la disolución alcalina está entre 50-70 °C y más preferentemente entre 55-65 °C.
- Se ha descubierto que el calentamiento del substrato o de la disolución alcalina hasta una temperatura elevada puede comprometer la integridad de la capa principal formada de este modo. Por ejemplo, cuando el substrato o la disolución alcalina se calientan hasta o por encima de 150 °C, se forma una capa principal que presenta un depósito de titanatos alcalinos con un espesor de escala micrónica. Cuanto más grueso sea el depósito o capa de titanato alcalino, mayor es el riesgo de des-laminado o fisuración de la capa de titanato alcalino. De este modo, la capa de

titanato alcalino, que de hecho forma la interfase implante-hueso, que une el implante al hueso, se puede debilitar y provocar finalmente el fallo que se traduce en la separación entre implante y hueso.

Preferentemente, el substrato se sumerge en una disolución alcalina durante entre 1 y 24 horas. Típicamente, el tiempo de inmersión es entre 1 y 5 horas pero preferentemente es entre 1 y 3 horas. Se han encontrado que los tiempos de inmersión por encima de 5 horas, en particular por encima de 24 horas, también producen una capa principal con un espesor en la escala micrónica.

La capa de titanato alcalino crea una superficie sobre la capa principal que comprende una nanoestructura de titanato alcalinos. De manera general, una nanoestructura o superficie con nanotextura significa una superficie que incluye partículas o elementos de un tamaño dentro del intervalo nanométrico. La nanoestructura de titanatos alcalinos se parece a una morfología de tipo riosta que contiene elementos discretos, fibras o fibrillas que se parecen estructuralmente, de titanato alcalino que presenta una anchura entre 1 y 20 nanómetros (nm). De manera general, las fibrillas son de forma cilíndrica.

Típicamente, la longitud de las fibrillas varía de 200-300 nm y la distancia entre las fibrillas varía de 5 nm a 80 nm. De manera general, las fibrillas se superponen o se apilan unas sobre otras formando una capa o superficie de titanato alcalino. Preferentemente, el espesor de la capa de titanato alcalino se encuentra dentro del intervalo de 100-500 nanómetros, más preferentemente de 100-300 nanómetros.

La etapa de tratamiento físico crea la capa principal con un área superficial mayor en la preparación para la formación de la nanoestructura de titanato alcalino. La nanoestructura de la capa de titanato alcalino completa la capa principal y de manera considerable aumenta el área superficial de la capa principal y, con ello, el área superficial de la interfase implante-hueso disponible para la unión celular y la integración. La capa de titanato alcalino también enmascara los efectos negativos provocados por la presencia de cualesquiera partículas abrasivas presentes en la interfase implante-hueso del implante.

Preferentemente, la capa principal presenta un área superficial de entre 1000 y 5000 veces mayor que el área superficial del substrato cubierto por la capa principal. Más preferentemente, la capa principal presenta un área superficial de entre 20000 y 50000 veces, y de manera ideal entre 40000 y 5000 veces, mayor que el área superficial del substrato cubierto por la capa principal.

Típicamente, la disolución alcalina comprende un hidróxido. Preferentemente, el hidróxido es hidróxido de sodio. Se pueden usar otros hidróxidos con la presente invención, por ejemplo, hidróxido de litio o hidróxido de potasio o cualquier otro hidróxido de metal apropiado. En este caso, la nanoestructura de titanato alcalino de la capa principal es titanato de sodio. El titanato de sodio es un compuesto que se puede modificar de manera sencilla por medio de química de intercambio iónico para dar lugar a otros compuestos tales como titanato de litio o titanato de estroncio con el fin de conferir características físico-químicas diferentes o de biocompatibilidad apropiadas para diferentes aplicaciones. Preferentemente, la concentración de disolución de hidróxido se encuentra entre 2 y 8 molar, más preferentemente entre 3 y 6 molar y de manera ideal en 4 molar. Concentraciones más elevadas de hidróxido pueden conducir a la re-disolución de la nanoestructura.

Típicamente, la capa principal formada es de naturaleza hidrófila. De manera general, esto se debe a la etapa de tratamiento químico para completar la etapa principal. De manera general, la naturaleza hidrófila del material se mide por medio del ángulo de contacto que el agua forma sobre su superficie. Cuanto menor sea el ángulo, mayor es la naturaleza hidrófila del material. Preferentemente, el ángulo de contacto de la capa principal es menor que 5°, más preferentemente menor que 3°.

Preferentemente, la capa principal presenta baja reflectancia a la luz visible. Típicamente, la capa principal presenta una reflectancia a la luz visible dentro del intervalo de 1 % a 20 %. Más preferentemente, la capa principal presenta una reflectancia a la luz visible dentro del intervalo de 5 % a 15 %, y de manera ideal dentro del intervalo de 6 % a 10 %. El intervalo de reflectancia aporta a la capa principal un color negro.

Preferentemente, la capa principal incluye hidroxiapatita, por ejemplo hidroxiapatita de calcio. Típicamente, la hidroxiapatita se incorpora a la capa principal mediante inmersión del material en sales tampón mixtas.

Se puede usar el material en implantes médicos y dentales para una mejor integración implante-hueso. De manera más específica, se puede usar el material en implantes de reconstitución ósea que incluyen, por ejemplo, prótesis para articulaciones de rodilla, articulaciones de cadera y articulaciones de hombro, reconstitución del cuello de fémur, reconstitución y recuperación de la columna vertebral, recuperación y reconstitución de huesos cervicales, reconstitución de huesos de la mandíbula, fijación y aumento, fijación ósea de trasplantes y otras prótesis de las extremidades.

A continuación, se describen las realizaciones de la invención a modo de ejemplo únicamente haciendo referencia a los dibujos adjuntos, en los que:

55 La Figura 1 es una micrografía de barrido electrónico (SEM) de una superficie de aleación de titanio;

- La Figura 2 es una SEM de la superficie de aleación de titanio de la Figura 1 tras el granallado cortante con partículas de alúmina;
- La Figura 3 es una SEM de una superficie con forma de perlas porosa de aleación de titanio;
- La Figura 4 es una SEM de una superficie de espuma y perlas sinterizada de aleación de titanio;
- 5 La Figura 5 es una SEM de una superficie de aleación de titanio tras el granallado cortante con partículas de alúmina;
- Las Figuras 5b-5g son SEMs de las muestras de la superficie de aleación de titanio de la Figura 5a tras inmersión en una disolución 2M (2 molar), 3M, 4M, 6M, 8M y 10M respectivamente de hidróxido de sodio a 60 °C durante 2 horas;
- 10 La Figuras 6a-6c son SEMs de una superficie de aleación de titanio con granallado de corte con alúmina, una superficie con forma de perlas porosa de titanio y una superficie con espuma y perlas sinterizada respectivamente, sumergidas en una disolución de hidróxido de sodio 4 M a 60 °C durante 2 horas;
- Las Figuras 7 y 8 son vistas ampliadas de las superficies de aleación de titanio de las Figuras 6b y 6c respectivamente;
- 15 La Figura 9 es una SEM de una superficie de titanio con forma de perlas porosa antes de la formación de la capa principal;
- La Figura 10 es una SEM de la superficie de titanio con forma de perlas porosa de la Figura 9, habiéndose formado la capa principal mediante inmersión en una disolución de hidróxido de sodio 4M a 60 °C durante 2 horas en una bañ de agua con ultrasonidos;
- 20 La Figura 11a es una SEM de una superficie de titanio con forma de perlas y porosa de la Figura 9 sumergida en una disolución de hidróxido de sodio 2M a 60 °C durante 10 minutos;
- La Figura 11b es una SEM ampliada de la superficie de titanio con forma de perlas y porosa de la Figura 11a, que muestra de manera más clara la formación rápida de la capa principal nanoestructurada que comprende fibrillas de tamaño nanométrico que presentan un tamaño dentro 1-20 nanómetros;
- 25 La Figura 11c es una SEM de la superficie de titanio con forma de perlas porosa de la Figura 11a sumergida en una disolución 2M de hidróxido de sodio a 60 °C durante otros 15 minutos, que muestra claramente el desarrollo de la capa principal nanoestructurada.
- La Figura 11d es una SEM de una parte diferente de la superficie de titanio con forma de perlas y porosa de la Figura 11a que muestra claramente la naturaleza irregular de la formación de la capa principal.
- 30 La Figura 12 es una SEM de una superficie de titanio comercialmente pura tras granallado cortante con partículas de alúmina con la posterior inmersión en una disolución 4M de hidróxido de sodio a 60 °C durante 2 horas;
- Las Figuras 13a-13c son SEMs de ampliaciones crecientes de zonas de la superficie de la aleación de TiAlNb tras el granallado cortante con partículas de alúmina pero antes de la inmersión en hidróxido de sodio, empleando la SEM un haz de 2 kv para analizar la estructura superior de la capa principal creada;
- 35 Las Figuras 14a-14c son SEMs de las mismas zonas de la superficie de la aleación de TiAlNb de las Figuras 13a-13c tras la inmersión en una disolución 4M de hidróxido de sodio a 60 °C durante 2 horas, empleando la SEM un haz de 2 kv para analizar la estructura superior de la capa principal completada;
- Las Figuras 15 y 15b son SEMs de las mismas zonas de la superficie de la aleación de TiAlNb de las Figuras 14b y 14c respectivamente, empleando la SEM un haz de 15 kv para analizar la subestructura superior de la capa principal completada;
- 40 La Figura 16 es una gráfica que muestra el porcentaje de reflectancia de la superficie de la capa principal para diferentes substratos; y
- La Figuras 17a y 17b son vistas en perspectiva de muestran del material de acuerdo con la presente invención que muestran la capa principal antes del tratamiento con hidróxido de sodio y el pos tratamiento con hidróxido de sodio, respectivamente.
- 45 La Figura 18 muestra datos de p-NPP de muestras de titanio sometidas a granallado cortante, normalizados para DNA (Pico Green) con barras de error de desviación estándar. La Tabla 2 muestra estos datos.
- La Figura 19 muestra datos de p-NPP de muestras de titanio con forma de perlas porosas, normalizados para DNA (Pico Green) con barras de error de desviación estándar. La Tabla 3 muestra estos datos.
- La Figura 20 muestra datos de p-NPP de muestras para ensayo de titanio pulido normalizados frente a DNA (Pico

Green) con barras de error de desviación estándar. Estos datos proceden de la Tabla 4.

Se lavaron las placas de aleación de titanio de muestra de varias dimensiones con áreas superficiales que variaron desde aproximadamente 40 mm² hasta 100 mm², y se secaron para formar substratos de muestra. Las superficies de substrato preparadas o de muestra fueron aproximadamente lisas. De la manera más clara, esto puede verse a partir de la Figura 1 que es una vista de la superficie del substrato tomada por medio de microscopía de barrido electrónico de ultra-alta resolución.

Se usó un microscopio de barrido electrónico de ultra-alta resolución NanoSEM FEI Nova 200, con una resolución ajustada de 1,8 nm a 3 kV y de 1 nm a 15 kV usando ópticas de inmersión para caracterizar las capas principales formadas sobre el substrato de aleación de titanio. Las visiones o las micrografías de la capa principal muestran el detalle en la nanoescala. No obstante, se aprecia que también se pueden usar otros métodos y equipamiento para explorar el detalle superficial de la capa principal.

Se sometió a granallado una superficie del substrato preparado con partículas de alúmina abrasivas, conocido como granallado cortante con alúmina. El proceso de granallado cortante con alúmina desbasta la superficie del substrato, creando, o conformando de manera parcial, una capa principal que presenta un área superficial mayor que el área superficial del substrato preparado antes del granallado cortante. De la manera más clara, esto puede verse en las Figuras 2 y 5a. se completó la capa principal por medio de inmersión del substrato, con la capa principal parcialmente conformada, en una disolución 4 molar de hidróxido de sodio a 60 °C durante dos horas. La Figura 5b es una vista de la capa principal completada que muestra claramente el desarrollo de formaciones de tipo ristra, fibras o fibrillas de titanato de sodio que presenta dimensiones de nanoescala. El diámetro o la anchura de estas fibrillas se encuentran dentro del intervalo de entre 1 y 20 nanómetros. Se ha medido que aproximadamente 80 % de las fibrillas presenta un diámetro dentro del intervalo de 5 a 12 nanómetros. La longitud de las fibrillas se encuentra entre 200 y 300 nanómetros.

Se sometieron a granallado cortante con alúmina otras cinco muestras de substrato preparadas y se sumergieron en disoluciones de hidróxido de sodio de concentración 3 molar, 4 molar, 6 molar, 8 molar y 10 molar respectivamente, a 60 °C durante dos horas, y las figuras 5c a 5g son vistas de la capa principal completada formada en cada caso. Como puede verse a partir de las figuras 5c a 5g, el mejor grabado al aguafuerte, proceso de texturizado o nanoestructura formada o de densidad más elevada de formación de fibrillas se observó con la inmersión en la disolución de hidróxido de sodio 4 molar. Cuanto mayor es la densidad de formación de fibrillas, mayor es el área superficial de la capa principal. El tratamiento con concentraciones más elevadas de hidróxido de sodio resultó menos eficaz y dio lugar a la re-disolución de la nanoestructura de la capa principal, generándose a una superficie más lisa y, con ello, de menor área superficial.

Las Figuras 6a a 6c son vistas de una capa principal formada de acuerdo con la presente invención en la que el substrato de partida y de este modo la topografía inicial es diferente en cada caso. La Figura 6a es una vista de una capa principal que se ha formado sobre una superficie de una aleación sólida de titanio que se ha sometido a granallado con partículas abrasivas de alúmina y posteriormente se ha tratado químicamente por medio de inmersión en una disolución 4 molar concentrada de hidróxido de sodio a 60 °C durante 2 horas. Las Figuras 6b y 6c son vistas de la capa principal que se ha formado sobre una superficie de un substrato poroso de titanio con forma de perlas y un substrato de espuma de titanio respectivamente, que se ha tratado químicamente de la misma forma que el substrato sólido de titanio.

El substrato de titanio con forma de perlas poroso y el substrato de espuma de titanio no se sometieron a ningún tratamiento físico tal como en el caso de el substrato sólido de aleación de titanio. Se encontró que cuanto mayor es el área superficial del substrato de partida, mayor es el área superficial de la capa principal formada. Como puede verse claramente a partir de las figuras 6a a 6c, las fibrillas formadas en el caso del substrato de espuma de titanio, que presenta el mayor área superficial de substrato de partida, fueran las más finas, y de este modo la densidad de formación de fibrillas fue la más grande dando lugar al área superficial más elevada de capa principal. La Figura 9 es una SEM de una parte de la superficie de una aleación porosa de titanio en forma de perlas poroso antes de completar la capa principal. Las Figuras 11a y 11d ilustran el desarrollo de la capa principal con el tiempo cuando se sumerge en una disolución 2 molar de hidróxido de sodio a 60 °C.

Las Figuras 13a-13c son SEMs de ampliación creciente (ampliadas 200, 500 y 1200 veces respectivamente) de zonas de la superficie de la aleación de TiAlNb tras el granallado cortante con partículas de alúmina pero antes de la inmersión en hidróxido de sodio; el SEM que emplea un haz de 2 kv para analizar la estructura superior de la capa principal completada. Las Figuras 14a-14c son SEMs de las mismas zonas y de las mismas ampliaciones sobre la superficie de aleación de TiAlNb de las Figuras 13a-13c respectivamente tras sumergir en una disolución 4 molar de hidróxido de sodio a 60 °C durante 2 horas; el SEM que emplea un haz de 2kv para analizar la estructura superior de la capa principal formada de este modo. Las Figuras 15a y 15b son SEMs de las mismas zonas y de las mismas ampliaciones de la superficie de la aleación de TiAlNb que las Figuras 13b y 13c, respectivamente; la SEM que emplea un haz de 15kv para analizar la subestructura de la capa principal formada.

Se analizaron las superficies de las capas principales por medio de microscopía de barrido electrónico (SEM) antes y después de sumergir el substrato en las disolución de hidróxido de sodio para analizar la topografía superficial y el

5 contenido de alúmina a través de la capa principal. Esta técnica se puede llevar a cabo a diferentes voltajes lo que permite que la superficie y la sub-superficie de la capa principal puedan ser analizadas; cuanto mayor se el voltaje más profunda es la penetración del haz. La aleación de titanio presenta un número atómico medio más elevado que el de alúmina. Cuando mayor es el número atómico medio del material a analizar usando SEM, mayor es la retrodispersión electrónica y de este modo más brillante es la imagen SEM.

10 La alúmina presenta un número atómico medio menor que la aleación de titanio y de este modo la imagen SEM de aleación de titanio con alúmina presente es más oscura que la aleación de titanio sin alúmina. Está claro que cuando se compara con la Figura 1, que muestra un substrato de aleación de titanio antes del granallado cortante con alúmina, con las figuras 13a a 13c, por ejemplo, que muestran la aleación del substrato de titanio después del granallado cortante con alúmina, una cantidad importante de alúmina se intercala en la superficie del substrato formando la capa principal. Las Figuras 14a a 14c representan la capa principal de las Figuras 13a a 13c que han sido completadas por medio de tratamiento mecánico con hidróxido de sodio como se ha descrito anteriormente. Como puede verse, las imágenes de SEM de la capa principal ilustradas en las figuras 14a a 14c son más brillantes que las imágenes SEM de la capa principal mostrada en las figuras 13a a 13c ya que la capa de titanato de sodio formó enmascaradores de las partículas de alúmina presentes en la superficie superior de la capa principal. El titanato de sodio presenta un número atómico medio mayor que el de alúmina y de este modo la imagen SEM de la capa principal completada aparece más brillante que la capa principal creada por medio de granallado cortante de alúmina y antes del tratamiento con hidróxido de sodio.

15 20 El voltaje más elevado de las imágenes de SEM ilustran la composición de la sub-superficie de la capa principal que es claramente más oscuro y de este modo más elevado en cuanto a contenido de alúmina que las zonas de la superficie superior. No obstante, únicamente resulta crítico enmascarar las partículas de alúmina en la superficie superior de la capa principal que forma la interfase implante-hueso y de este modo se encuentra en contacto directo con el hueso, debido a que la contaminación de la sub-superficie de la capa principal con partículas abrasivas presenta un pequeño efecto sobre la unión generada entre el hueso y el implante.

25 25 También se llevó a cabo el análisis de la reflectancia de varios substratos antes y después del tratamiento con hidróxido de sodio 4 molar. Como puede verse claramente a partir de la tabla 1 siguiente, cuanto mayor es el área superficial de la capa principal, menos visible es la luz reflejada. El substrato de espuma de titanio que produjo la capa principal con mayor área superficial reflejó únicamente entre 5 y 10 % de la luz visible. Todas las capas principales completadas fueron de color negro cuando se fueron observadas a simple vista.

30 Tabla 1

Longitud de onda (nm)	Control	Control	Control	Tratado con NaOH 4M	Tratado con NaOH 4M	Tratado con NaOH 4M
	Granallado-cortante Ti ₆ Al ₄ V	Ti poros en forma de perlas	Ti en forma de espuma	Granallado cortante con Ti ₆ Al ₄ V	Ti poroso en forma de perlas	Espuma de Ti
400	22,83	17,99	17,61	12,71	4,78	5,56
410	23,23	18,32	17,86	12,61	4,94	5,71
420	23,6	18,58	18,05	12,53	5,06	5,82
430	23,95	18,75	18,19	12,47	5,12	5,88
440	24,26	18,92	18,3	12,47	5,18	5,96
450	24,55	19,17	18,44	12,54	5,31	6,1
460	24,82	19,42	18,6	12,67	5,45	6,25
470	25,11	19,6	18,8	12,88	5,59	6,39
480	25,39	19,79	19,03	13,14	5,72	6,53
490	25,64	19,99	19,31	13,41	5,84	6,63
500	25,92	20,28	19,61	13,74	5,98	6,76
510	26,3	20,75	19,92	14,18	6,2	7
520	26,67	21,19	20,21	14,63	6,4	7,23

Longitud de onda (nm)	Control	Control	Control	Tratado con NaOH 4M	Tratado con NaOH 4M	Tratado con NaOH 4M
	Granallado-cortante Ti ₆ Al ₄ V	Ti poros en forma de perlas	Ti en forma de espuma	Granallado cortante con Ti ₆ Al ₄ V	Ti poroso en forma de perlas	Espuma de Ti
530	26,89	21,4	20,42	14,99	6,51	7,37
540	27,07	21,54	20,61	15,33	6,6	7,49
550	27,76	21,72	20,8	15,7	6,7	7,61
560	27,44	21,89	20,97	16,06	6,8	7,74
570	27,6	22,02	21,09	16,41	6,91	7,88
580	27,74	22,15	21,19	16,72	7	8,01
590	27,87	22,32	21,27	16,95	7,02	8,1
600	27,99	22,51	21,35	17,15	7,04	8,19
610	28,12	22,68	21,48	17,36	7,15	8,31
620	28,28	22,85	21,67	17,6	7,3	8,46
630	28,52	23,06	21,95	17,95	7,54	8,63
640	28,78	23,27	22,23	18,29	7,74	8,8
650	28,9	23,4	22,34	18,42	7,73	8,92
660	28,96	23,51	22,38	18,45	7,62	9
670	29,04	23,65	22,41	18,46	7,55	9,06
680	29,14	23,79	22,46	18,47	7,52	9,11
690	29,31	23,88	22,59	18,48	7,55	9,18
700	29,52	23,94	22,78	18,49	7,63	9,27

Se comparó la actividad osteogénica de los materiales de titanio de las muestras, las muestras de ensayo de aleación de titanio, que presentaron diferentes pre-tratamientos (granallado cortante, pulido, formación de perlas porosas), sobre al superficie tras el tratamiento químico con una disolución alcalina, y se compararon con cada uno de los otros tipos de pre-tratamiento y con los que no habían sido tratados químicamente.

5

La disolución alcalina fue una disolución 4 molar de hidróxido de sodio durante 2 horas a 60 °C (como se ha descrito en el presente documento anteriormente).

Los pre-tratamientos de las muestras de ensayo de aleación de titanio fueron pulido de la superficie, granallado cortante y formación de perlas porosas como se conoce en la técnica.

10

Tras el tratamiento químico de la aleación de titanio, se introdujeron las muestras de ensayo en tubos de silicona individuales de forma que cualquier fluido colocado sobre la muestra de ensayo permaneciese sobre la superficie de ensayo. Posteriormente, se esterilizaron las muestras de ensayo.

15

Se recuperaron hemocitoblastos mesenquimales humanos, se introdujeron en un medio apropiado y se incubaron durante la noche. Tras la incubación, se sustituyó el medio por un medio osteogénico que contenía β-glicerofosfato y éste se sustituyó dos veces por semana.

Se llevó a cabo la tinción de células vivas/muertas sobre todos los tipos de superficies en los mismos puntos.

Se sometieron las muestras a lisis celular y a análisis de ensayo de p-NPP de fosfatasa alcalina de p-nitrofenol a la actividad osteogénica indicada de las células y, de este modo, a formación ósea.

La Tabla 2 muestra los resultados para las muestras de ensayo pre-tratadas con granallado cortante tratadas con

disolución alcalina en comparación con las no sometidas a disolución alcalina.

Tabla 2

	Granallado cortante	No tratada con GC (Día 3)	Álcali con GC (Día 3)	No tratada con GC (Día 7)	Álcali con GC (Día 7)	No tratada con GC (Día 14)	Álcali con GC (Día 14)	No tratada con GC (Día 21)	Álcali con GC (Día 21)
p-NPP	Rep 1	25,493	38,760	79,569	155,813	165,721	211,735	149,917	226,772
	Rep 2	21,630	37,081	63,447	142,378	184,362	263,529	228,443	380,482
	Rep 3	19,783	36,745	95,895	129,446	235,583	306,969	243,480	327,018
Pico Green	Rep 1	6,702	5,965	5,227	7,439	11,863	7,439	10,388	9,651
	Rep 2	6,702	6,702	6,702	5,227	10,388	5,965	8,176	8,176
	Rep 3	6,702	7,439	6,702	5,965	9,651	7,439	10,338	8,176

Normalización	Rep 1	3,804	6,498	15,222	20,945	13,970	28,463	14,432	23,498
	Rep 2	3,228	5,533	9,467	27,237	17,748	44,183	27,940	46,535
	Rep 3	2,952	4,939	14,304	21,703	24,411	41,265	23,439	39,996
	Media	3,328	5,657	12,998	23,295	18,709	37,970	21,937	36,676
	Desv. Est.	0,435	0,787	3,092	3,435	5,286	8,362	6,878	11,872

La Tabla 3 presenta muestras de ensayo en forma de perlas porosas pre-tratadas con y sin tratamiento de disolución alcalina.

Tabla 3

		Formación de perlas porosas	No tratada porosa (Día 3)	Álcali porosa (Día 3)	Álcali + calor porosa (Día 3)	No tratada porosa (Día 7)	Álcali porosa (Día 7)	Álcali + calor porosa (Día 7)	No tratada porosa (Día 14)	Álcali porosa (Día 14)	Álcali + calor porosa (Día 14)	No tratada porosa (Día 21)	Álcali porosa (Día 21)	Álcali + calor porosa (Día 21)	
p-NPP	Rep 1	74,363	125,584	150,271	76,404	195,273	198,369	612,718	1137,336	734,683	636,108	744,708	945,199		
	Rep 2	75,874	161,187	187,553	153,259	322,005	250,163	617,730	1132,324	709,622	843,282	968,589	1035,420		
	Rep 3	94,851	151,278	174,622	139,893	231,784	265,200	729,671	1052,127	846,624	764,757	1100,579	1017,041		
Pico Green	Rep 1	14,074	5,965	8,914	10,388	8,914	6,702	11,125	8,176	8,176	10,388	6,702	8,914		
	Rep 2	8,914	8,176	8,914	11,125	9,651	6,702	10,388	8,914	8,176	11,125	8,914	9,651		
	Rep 3	8,176	8,176	8,176	9,651	7,439	6,702	11,125	8,176	9,651	10,388	8,176	9,651		
		Rep 1	5,284	21,055	16,859	7,355	33,126	29,600	55,074	139,102	89,855	61,235	111,121	106,041	
		Rep 2	8,512	19,714	21,041	13,776	33,366	37,328	59,466	127,034	86,790	75,799	108,665	107,289	
		Rep 3	11,601	18,502	21,357	14,495	31,158	39,572	65,587	128,681	87,726	73,619	134,606	105,384	
		Media	8,466	19,757	19,752	11,875	32,550	35,500	60,042	131,606	88,124	70,218	118,131	106,238	
		Desv. Est.	3,159	1,277	2,511	3,931	1,212	5,231	5,280	6,544	1,571	7,855	14,321	9,967	

La Tabla 4 presenta muestras de ensayo con y sin tratamiento de disolución alcalina.

Tabla 4

		Pulida	No tratada pulida (Día 3)	Álcali + calor pulida (Día 3)	No tratada pulida (Día 7)	Álcali pulida (Día 7)	No tratada pulida (Día 14)	Álcali + calor pulida (Día 14)	No tratada pulida (Día 21)	Álcali pulida (Día 21)	Álcali + calor pulida (Día 21)			
p-NPP	Rep 1	20,287	37,290	38,088	136,668	186,209	87,630	206,723	527,509	158,217	288,590	-15,488	-20,500	
	Rep 2	24,149	34,729	31,203	94,683	152,958	118,866	265,200	470,703	357,091	352,079	908,442	484,069	
	Rep 3	20,119	36,913	31,203	67,477	148,927	132,133	196,699	554,241	731,342	7,903	527,509	388,836	
Pico Green	Rep 1	8,914	5,227	6,702	5,965	5,227	5,965	8,176	5,965	8,914	-0,671	0,067		
	Rep 2	6,702	5,227	9,651	7,439	5,227	5,227	6,702	5,227	5,227	8,176	9,651		
	Rep 3	12,600	4,490	5,965	22,291	5,227	5,227	7,439	5,965	7,439	0,067	7,439		
Normalización		Rep 1	2,276	7,254	5,683	22,913	31,220	16,764	34,659	64,517	26,535	32,377	23,091	-308,186
		Rep 2	3,603	6,644	3,233	12,728	29,261	22,740	39,572	90,048	68,313	43,061	111,107	50,159
		Rep 3	1,597	8,221	5,231	2,944	28,490	25,278	26,441	92,293	98,311	118,804	70,911	58,020
		Media	2,492	7,373	4,716	17,821	29,657	21,594	33,557	82,496	64,387	37,719	91,009	54,089
		Desv. Est.	1,021	0,795	1,304	7,202	1,407	4,371	6,634	15,636	36,049	7,555	28,423	5,559

Los resultados muestran que hay más actividad osteogénica cuando las muestras han sido tratadas por ejemplo con una disolución alcalina en comparación con las que no se han tratado químicamente.

5 Se aprecia que la capa principal puede incluir varios materiales bio-activos incluyendo antimicrobianos. Se apreciará que la capa principal además puede tratarse con el fin de conferir propiedades anti-bioobstrucción, citogénica, catalítica, osteogénica o electroquímica al implante.

Se apreciará además que el substrato puede comprender otros metales o aleaciones en lugar de titanio, por ejemplo, nitinol o circonio.

REIVINDICACIONES

- 1.- Un método para conformar un material apropiado como implante que comprende un substrato de metal o de aleación de metal, consistiendo dicho método en las etapas de:
- (a) proporcionar un substrato de metal o aleación de metal;
 - 5 (b) tratar físicamente la superficie del substrato para proporcionar una superficie desbastada irregular;
 - (c) tratar químicamente la superficie formada en la etapa (b) para proporcionar una superficie con nanoestructura, que se caracteriza por que la etapa de tratamiento químico consiste en sumergir el substrato en una disolución alcalina de entre 2 y 8 molar a una temperatura de entre 30-90 °C.
- 10 2.- El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el metal es un metal de transición, una aleación de metal de transición o un óxido de metal de transición.
- 15 3.- El método de acuerdo con la reivindicación 2, en el que el metal de transición es titanio, una aleación de titanio o un óxido de titanio.
- 20 4.- El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la disolución alcalina presenta una concentración de entre 3 y 6 molar.
- 5.- El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la disolución alcalina comprende un hidróxido.
- 25 6.- El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el hidróxido es hidróxido de sodio.
- 7.- El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el substrato se sumerge en la disolución alcalina a una temperatura de entre 50-70 °C.
- 30 8.- El método de acuerdo con la reivindicación 7, en el que el substrato se sumerge en la disolución alcalina a una temperatura de 55-65 °C.
- 9.- El método de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el substrato se sumerge en la disolución alcalina durante entre 1 y 24 horas.
- 10.- El método de acuerdo con la reivindicación 9, en el que el substrato se sumerge en la disolución alcalina durante entre 1 y 5 horas
- 35

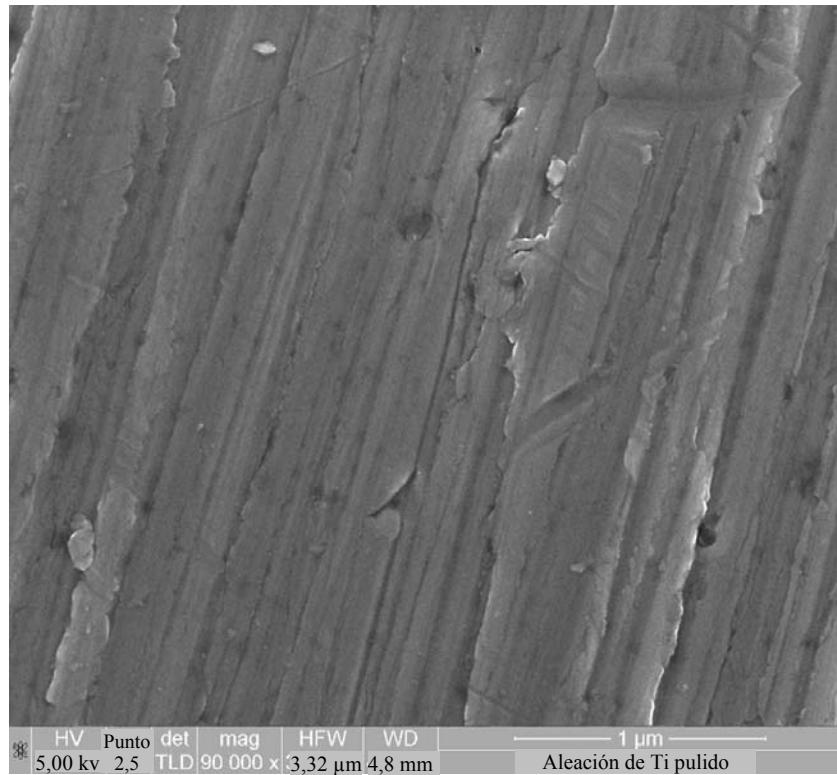


Fig. 1

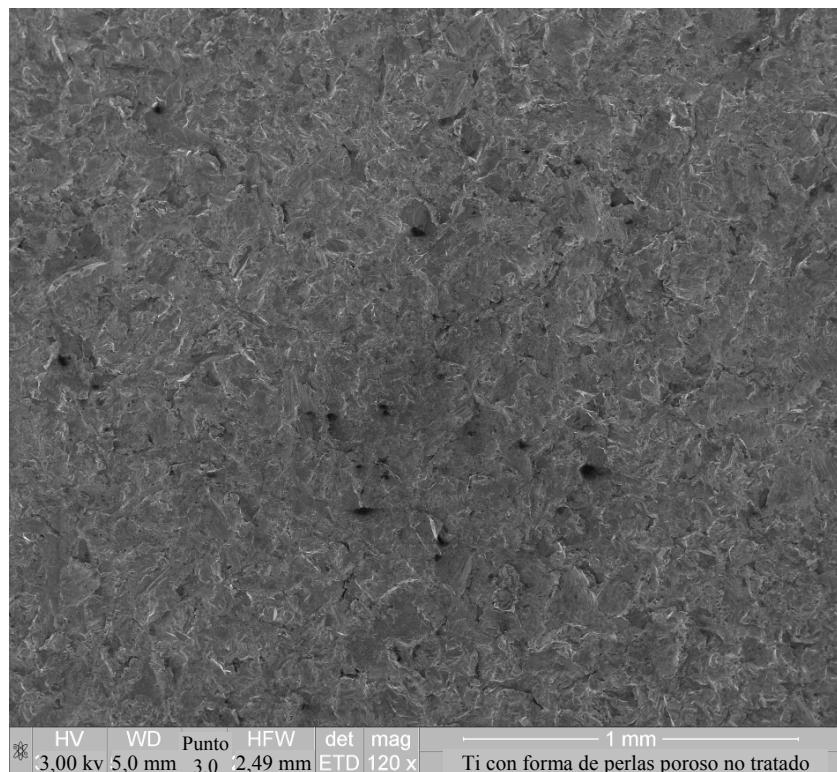


Fig. 2

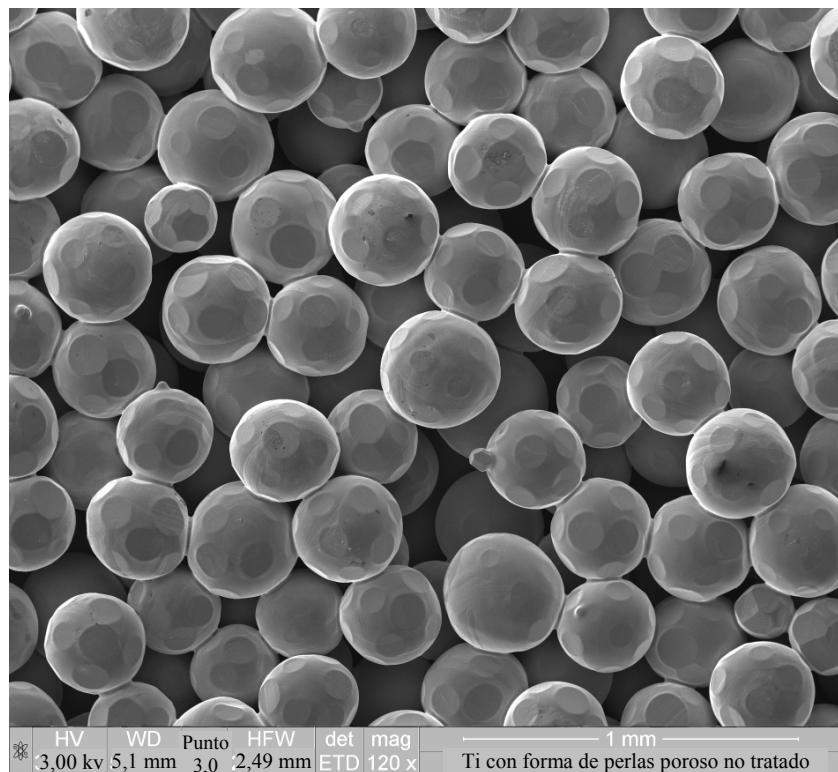


Fig. 3

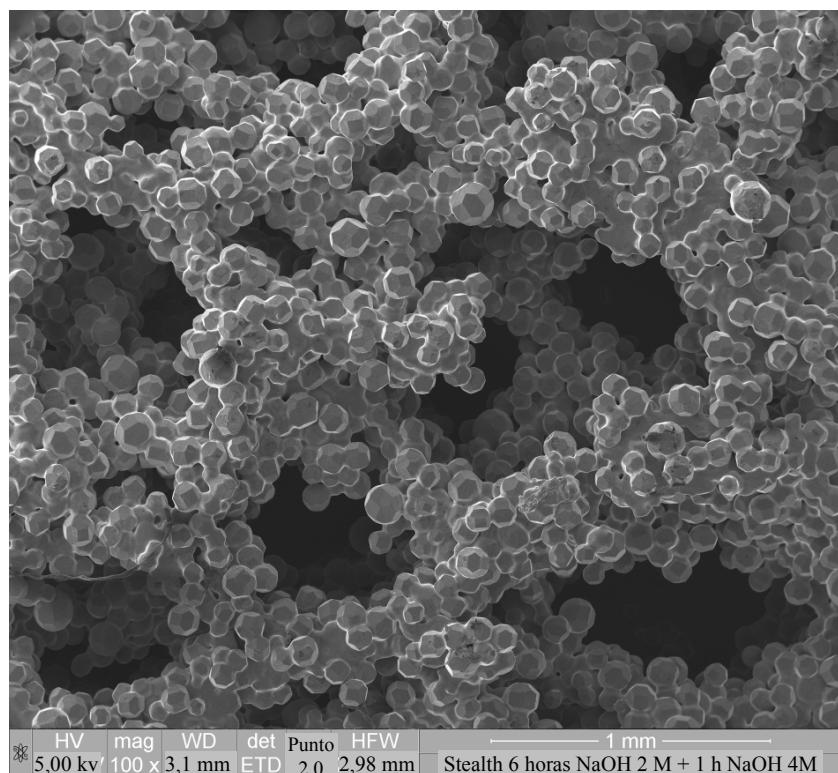


Fig. 4

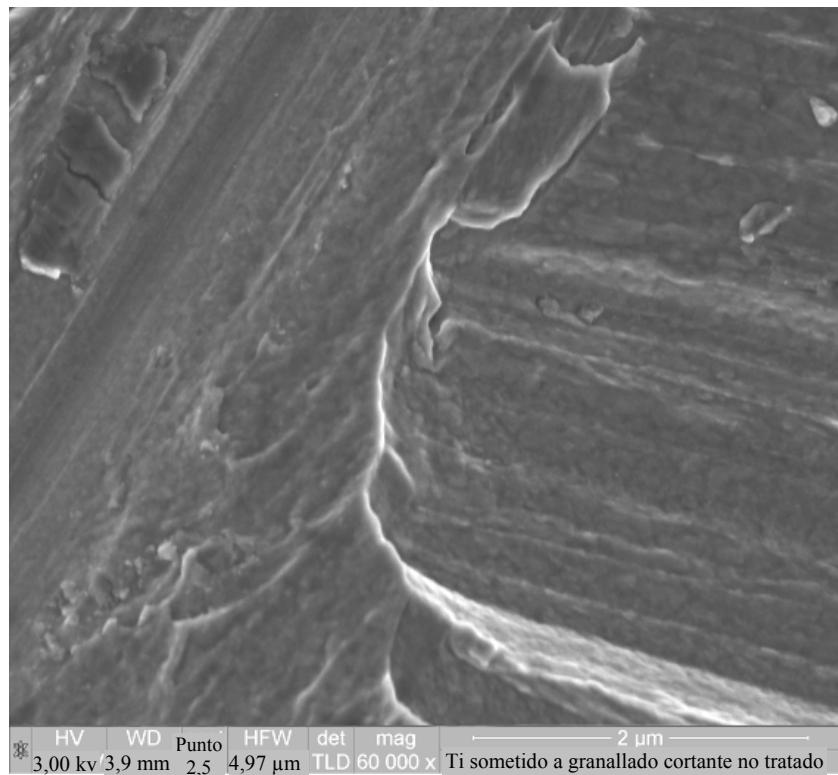


Fig. 5a

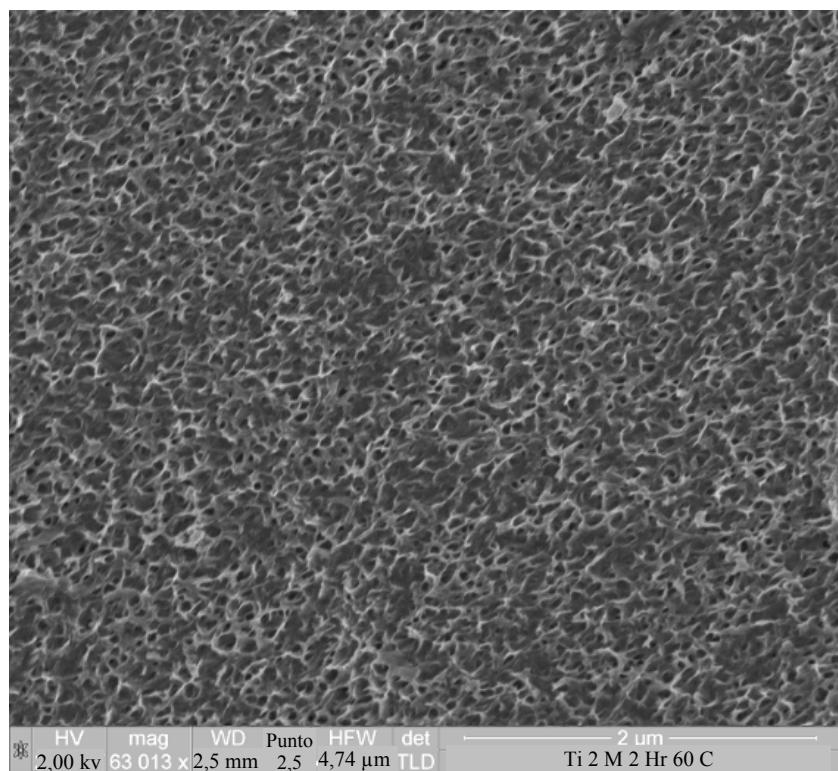


Fig. 5b

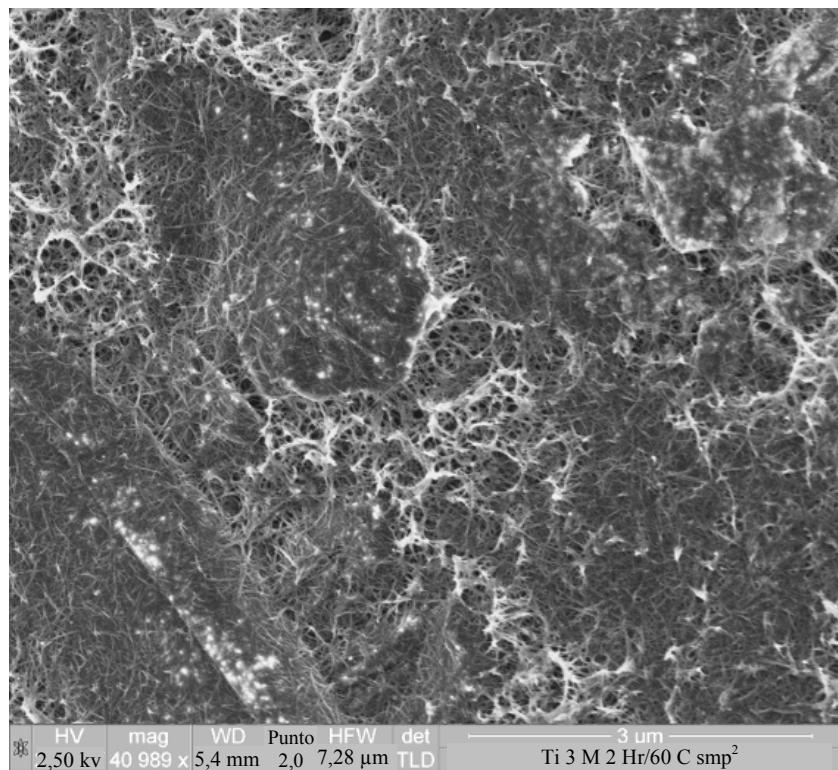


Fig. 5c

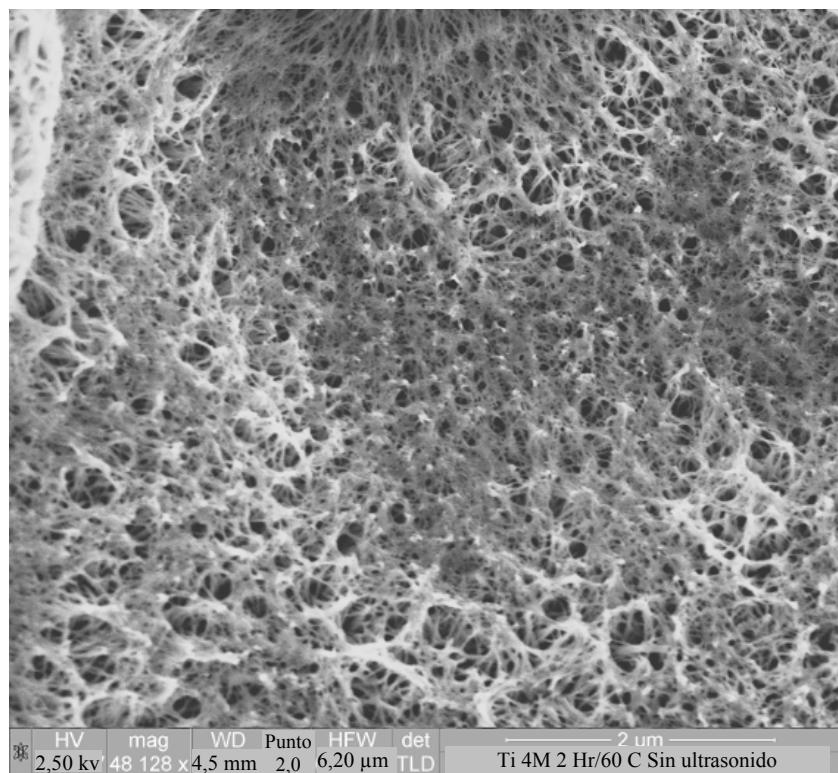


Fig. 5d

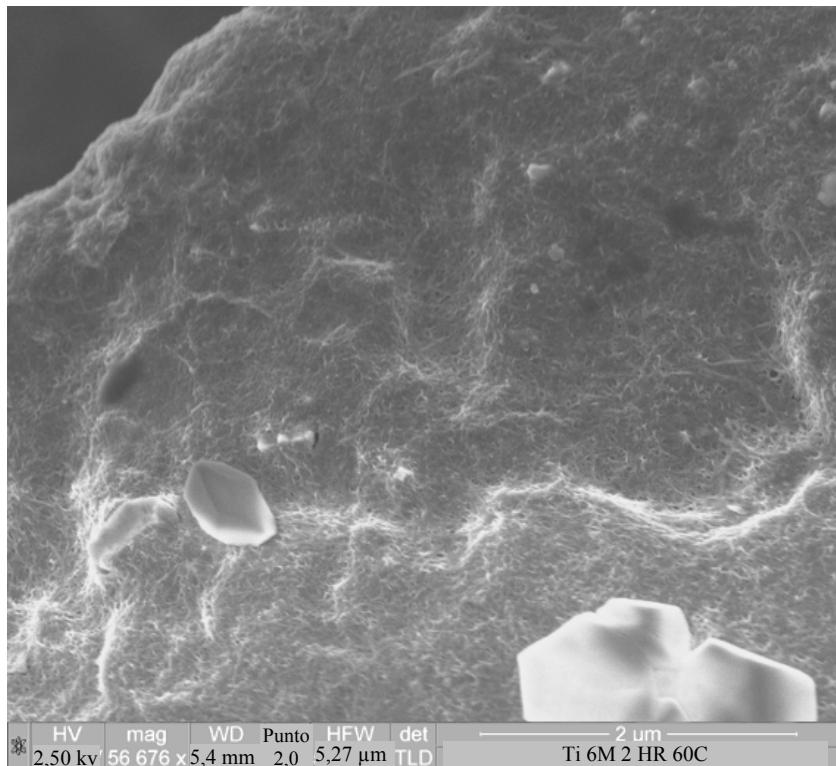


Fig. 5e

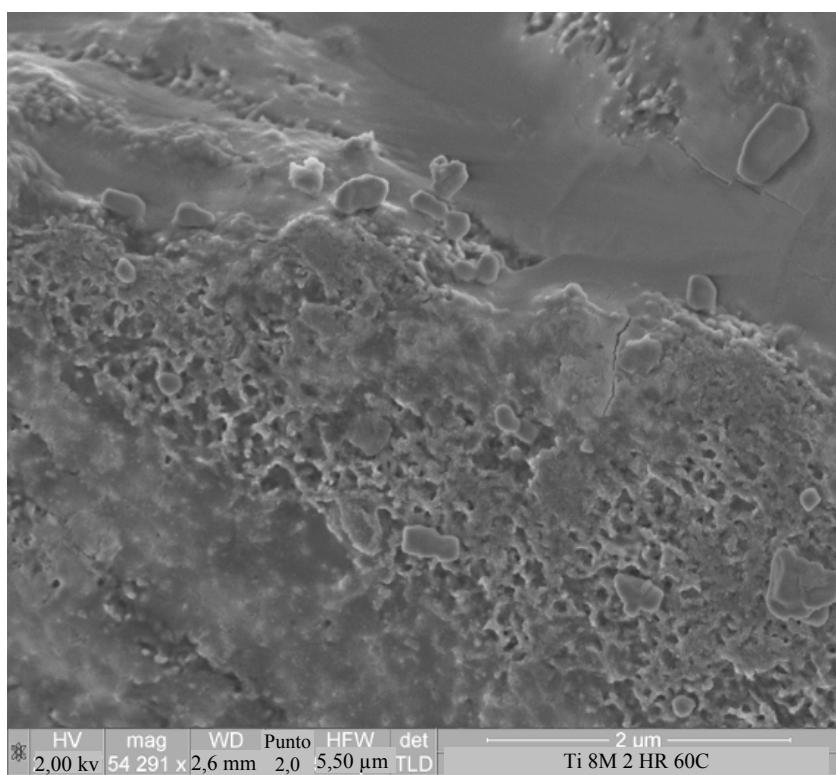


Fig. 5f

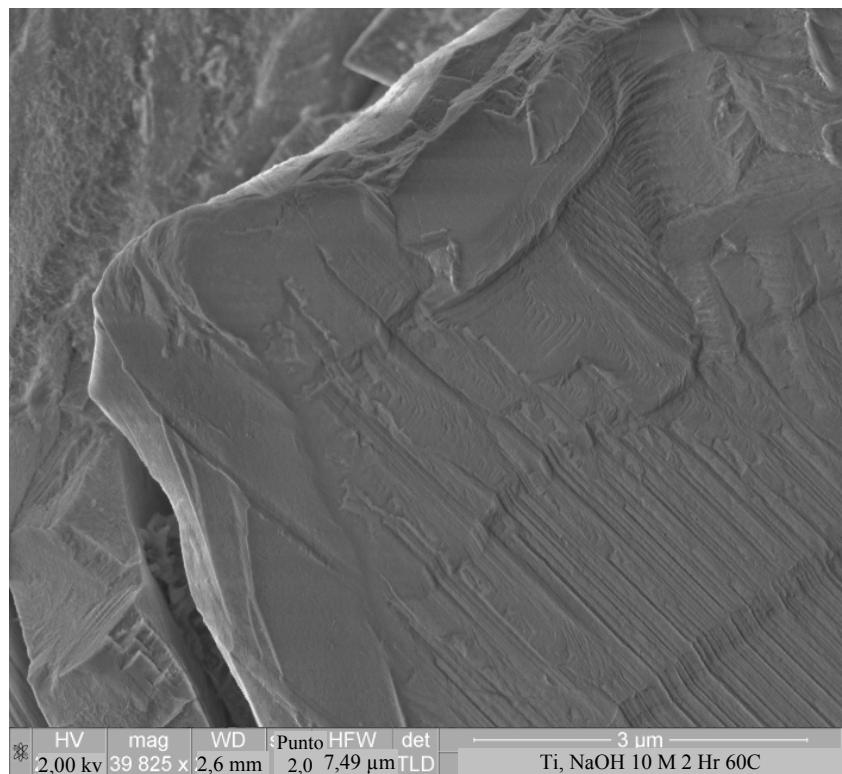


Fig. 5g

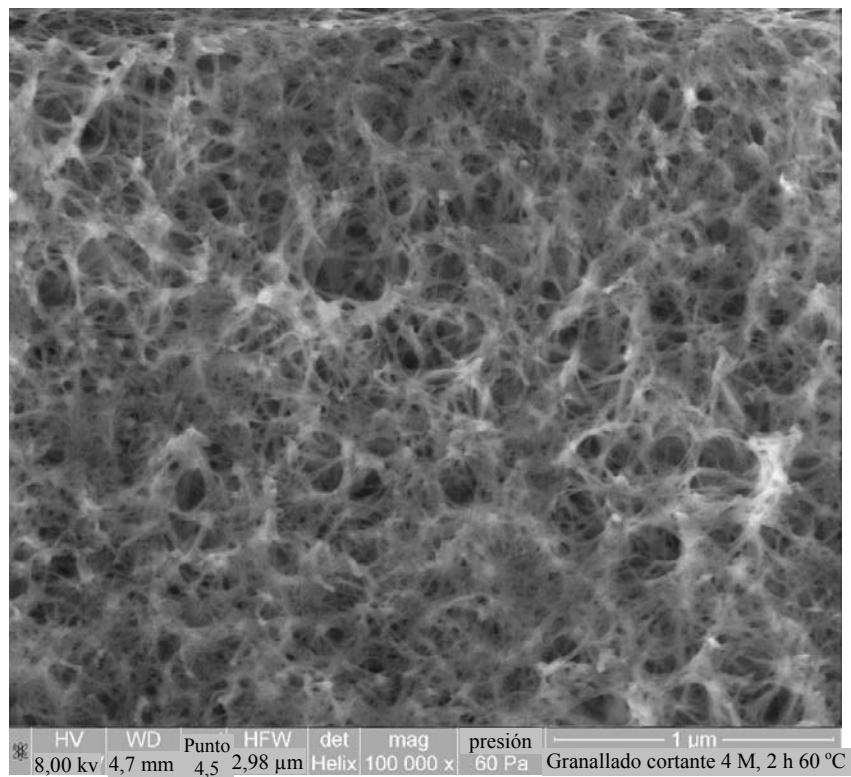


Fig. 6a

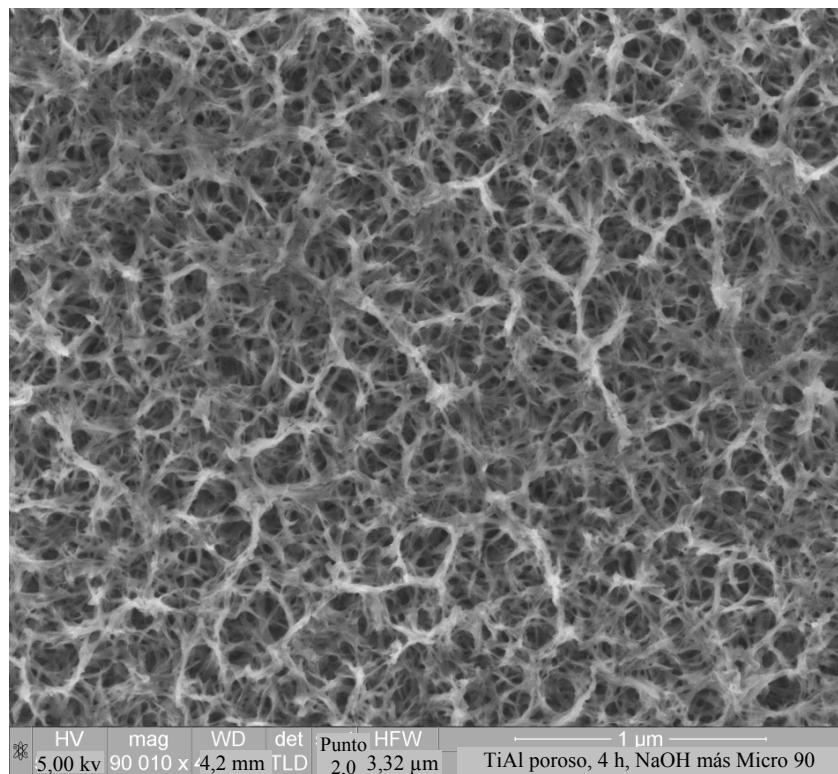


Fig. 6b

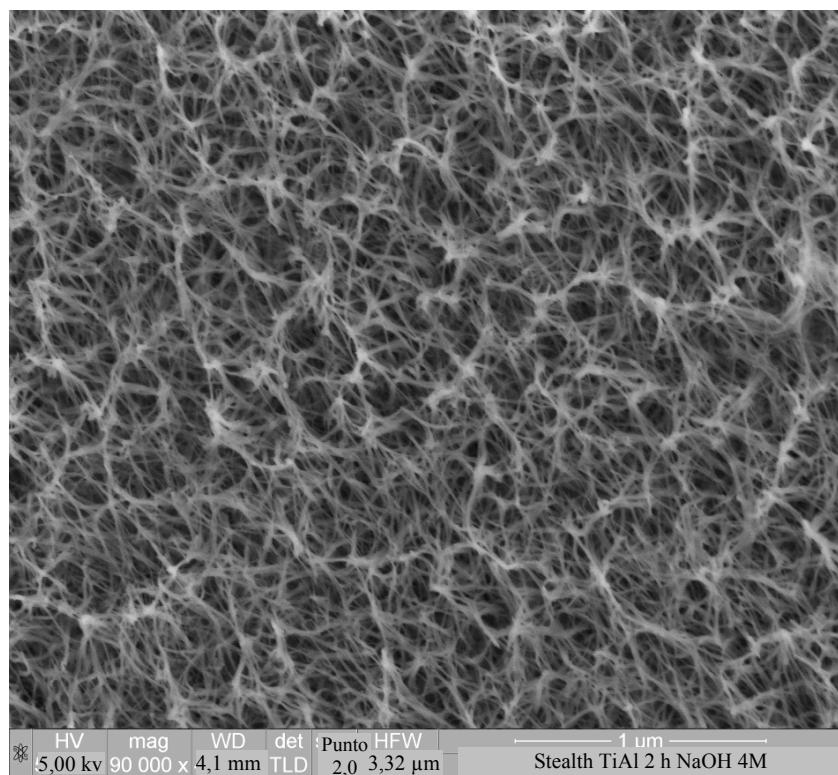


Fig. 6c

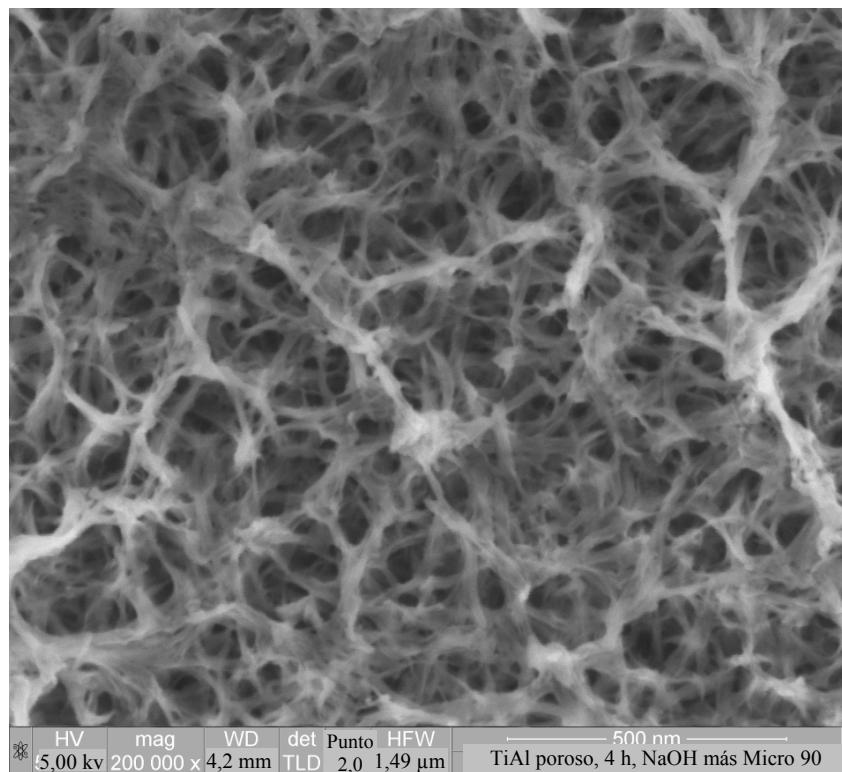


Fig. 7

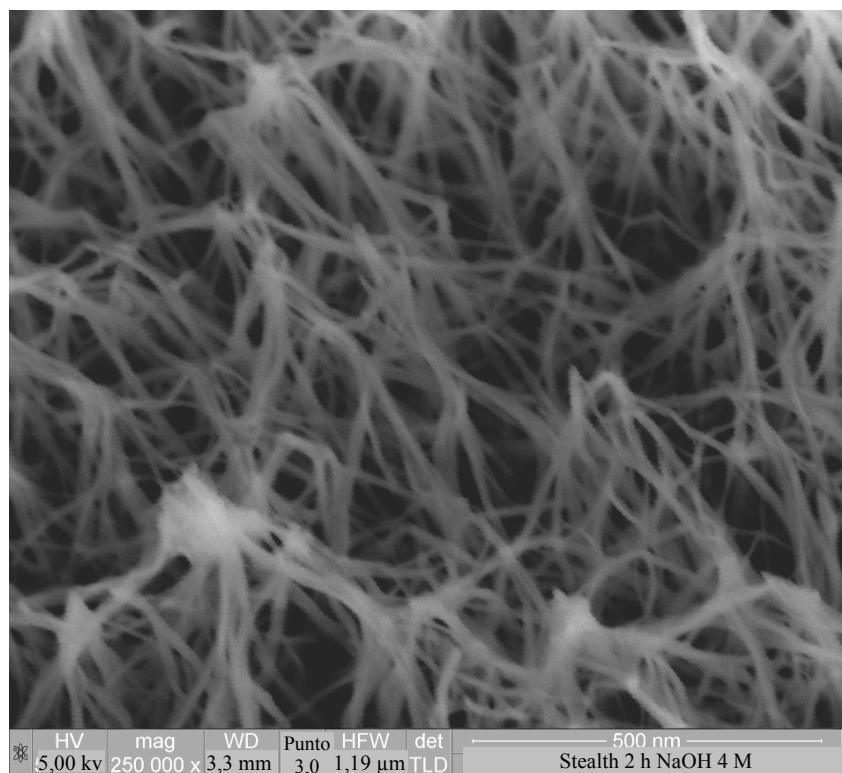


Fig. 8

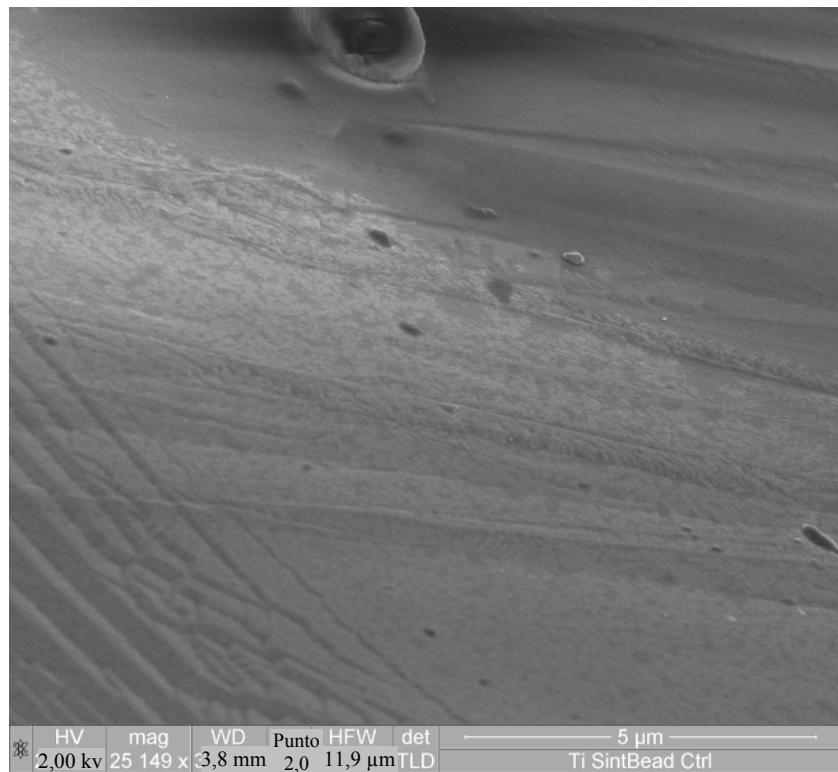


Fig. 9

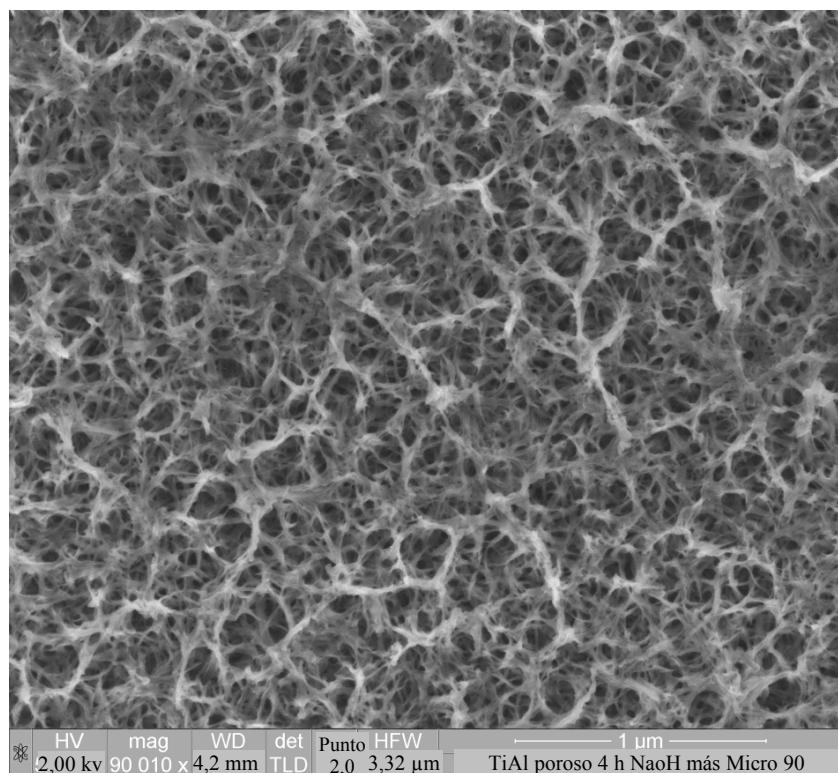


Fig. 10

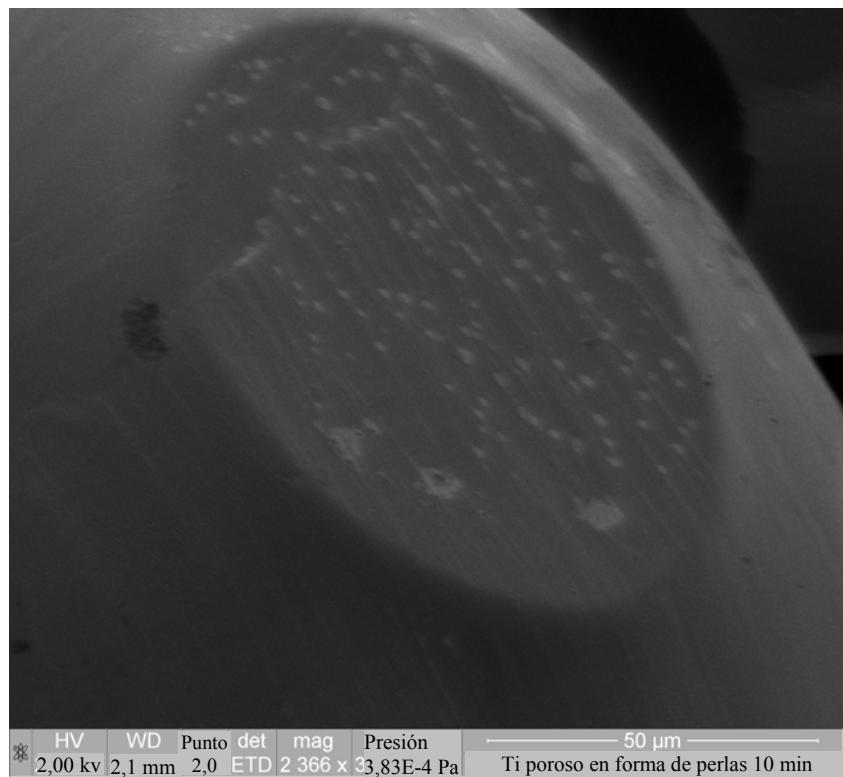


Fig. 11a

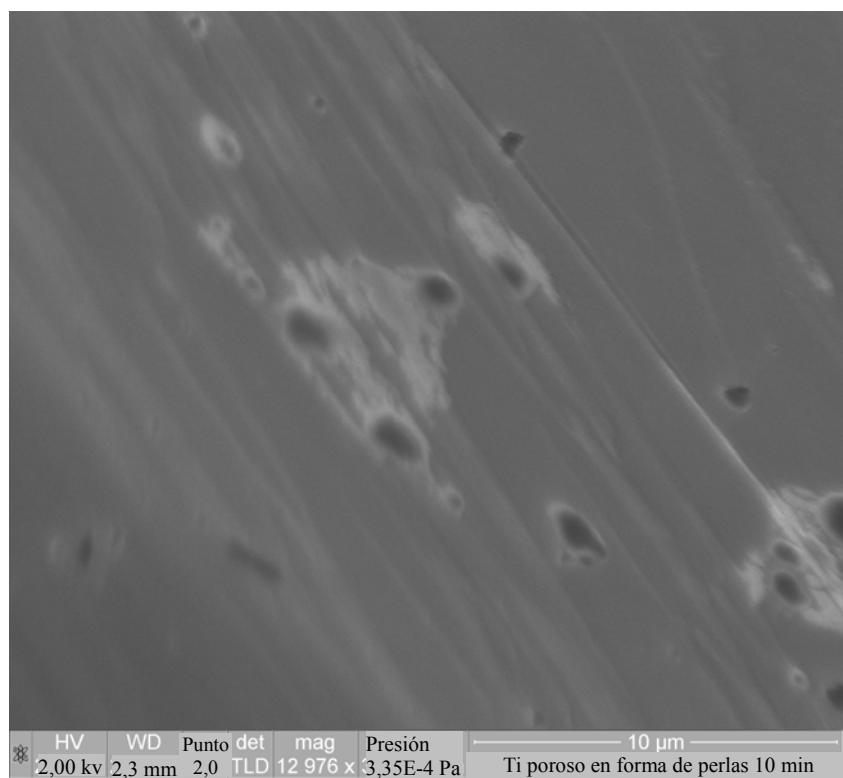


Fig. 11b

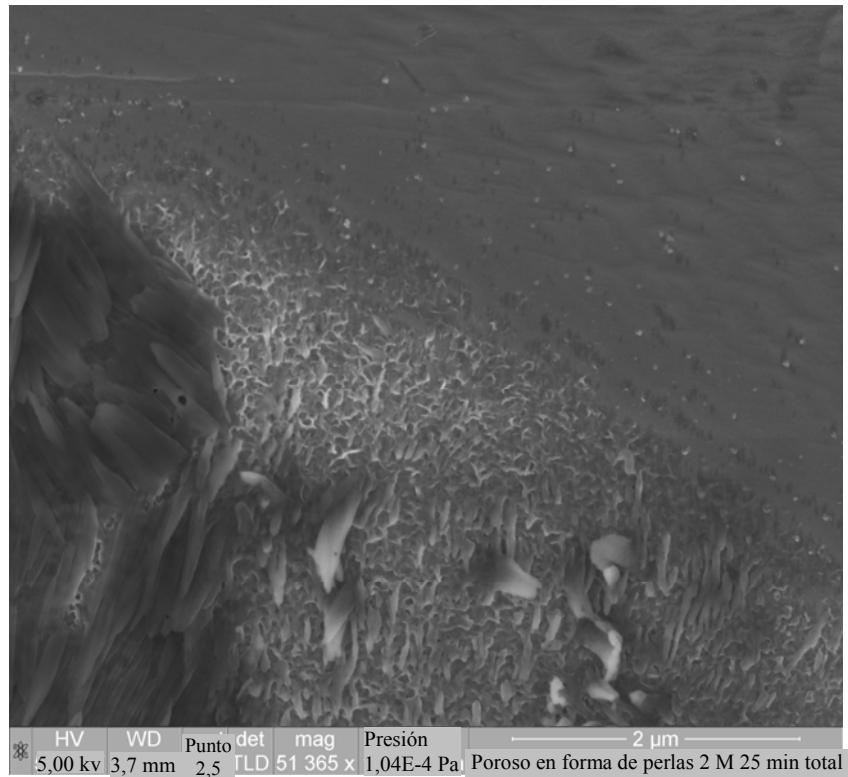


Fig. 11c

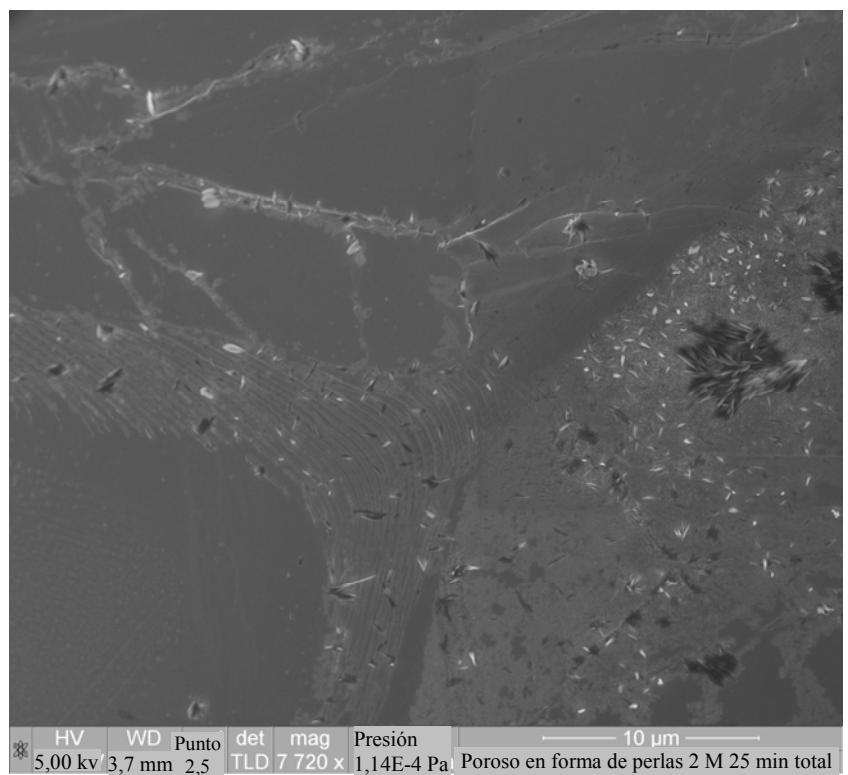


Fig. 11d

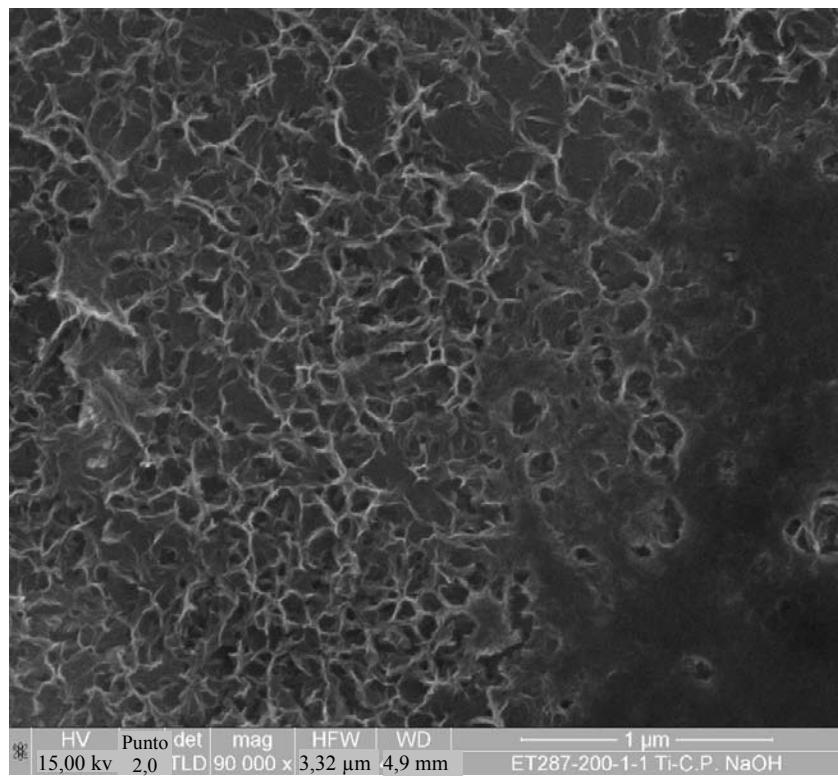


Fig. 12

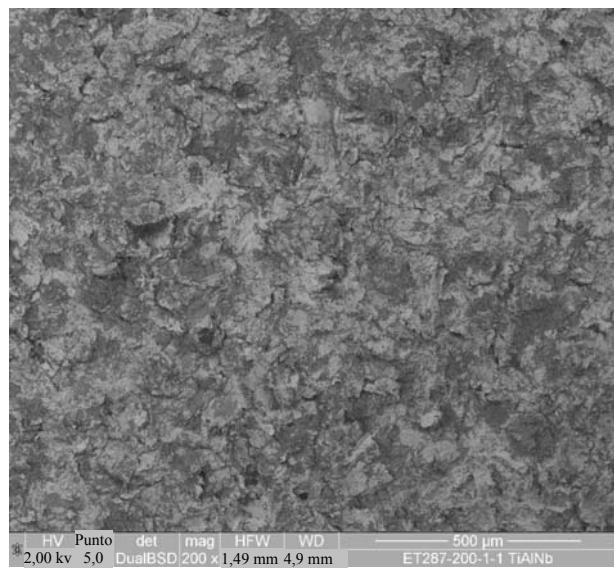


Fig. 13a

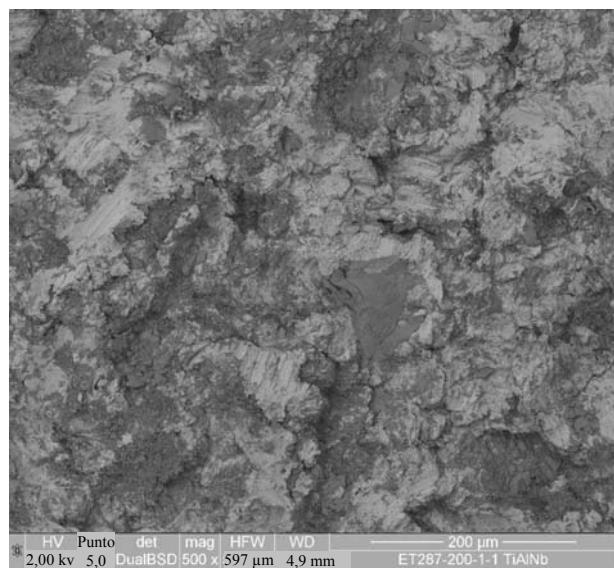


Fig. 13b

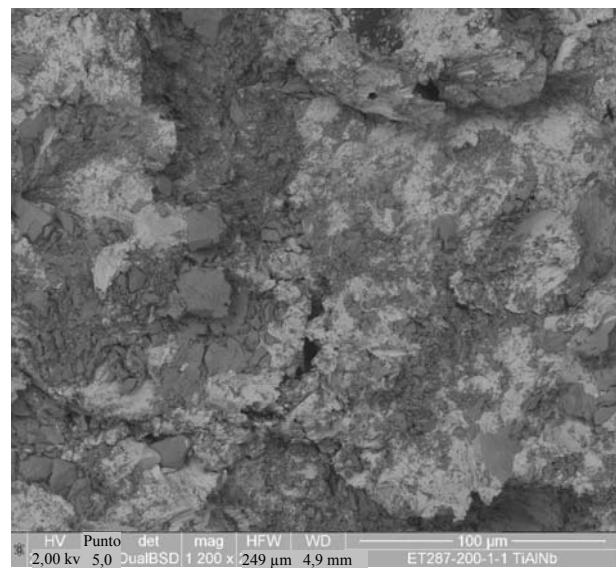


Fig. 13c

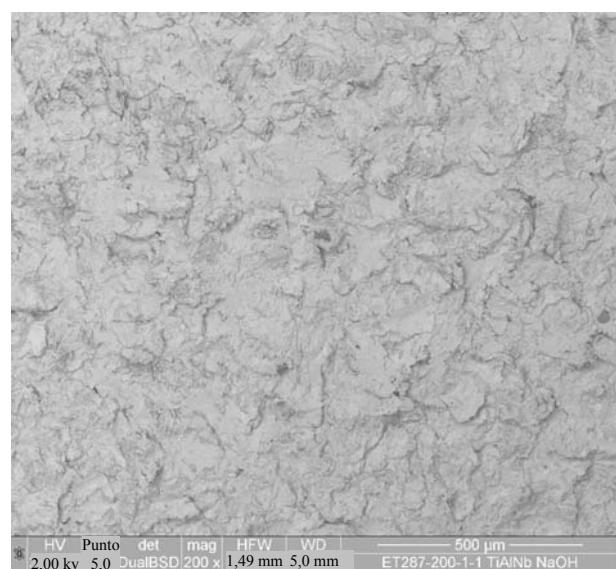


Fig. 14a

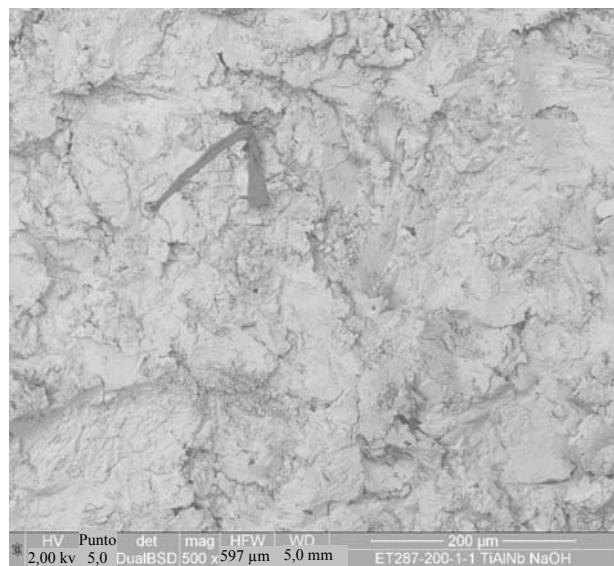


Fig. 14b

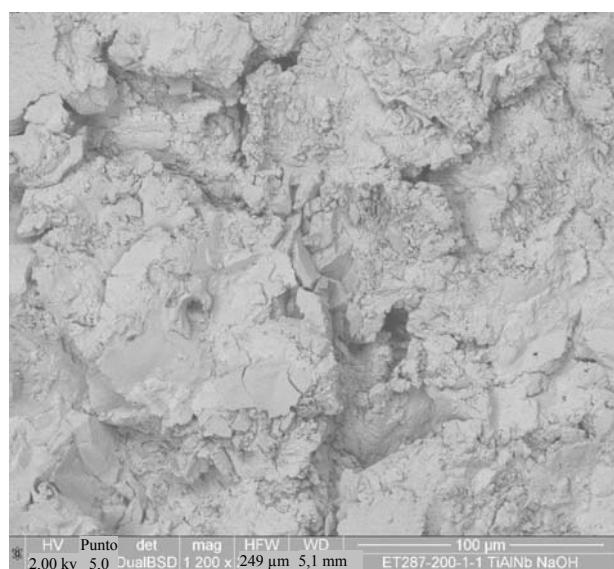


Fig. 14c

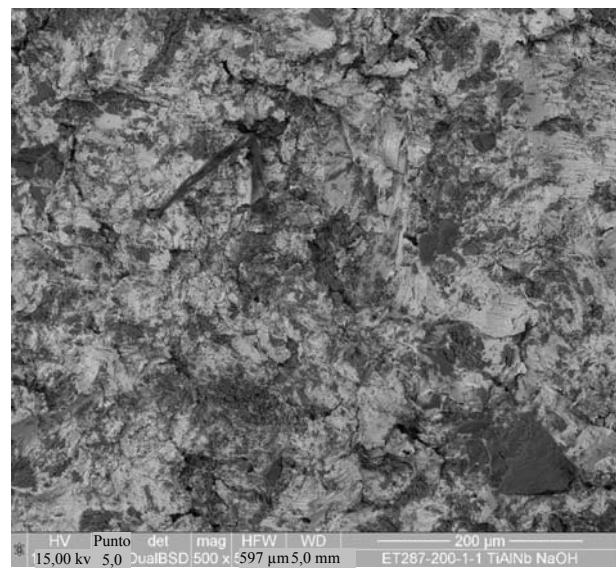


Fig. 15a

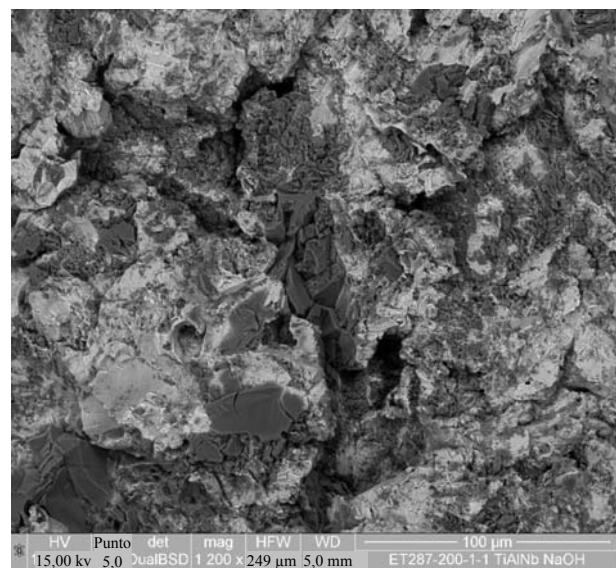


Fig. 15b

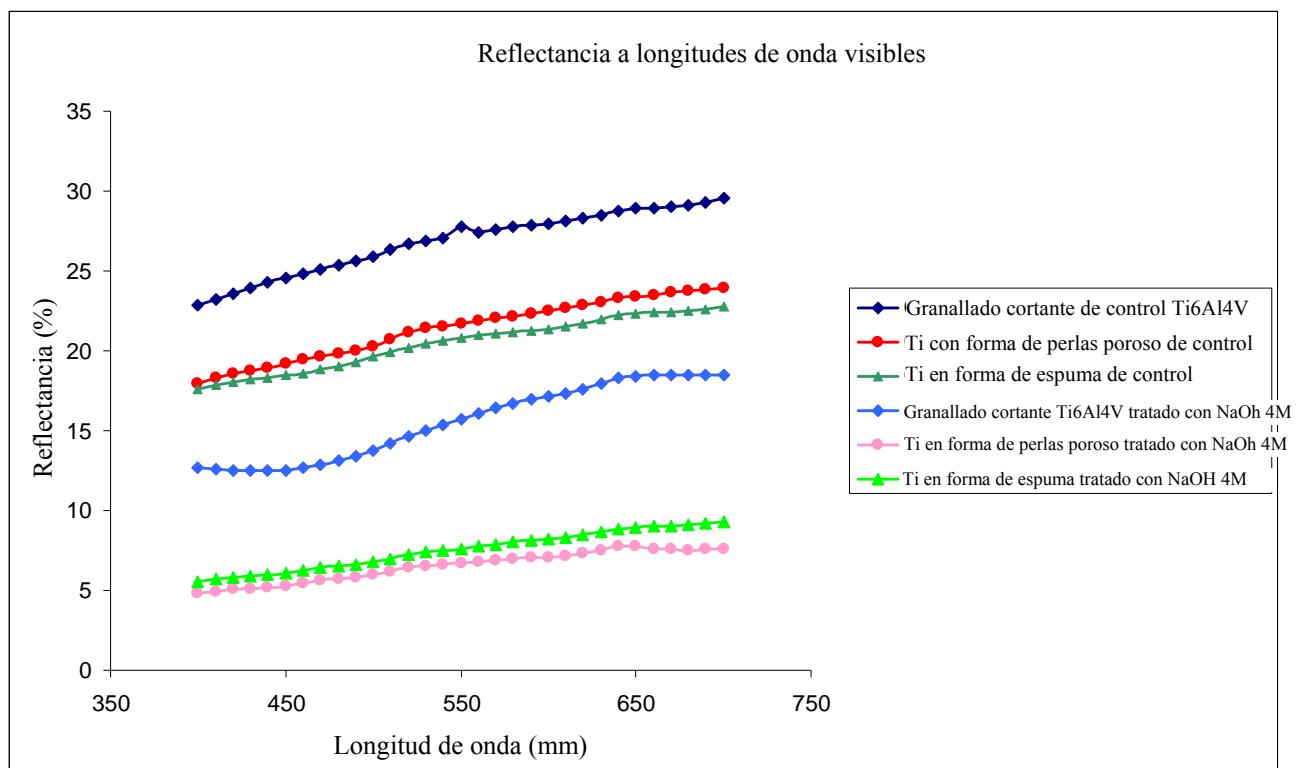


Fig. 16

ES 2 379 304 T3



Fig. 17a



Fig. 17b

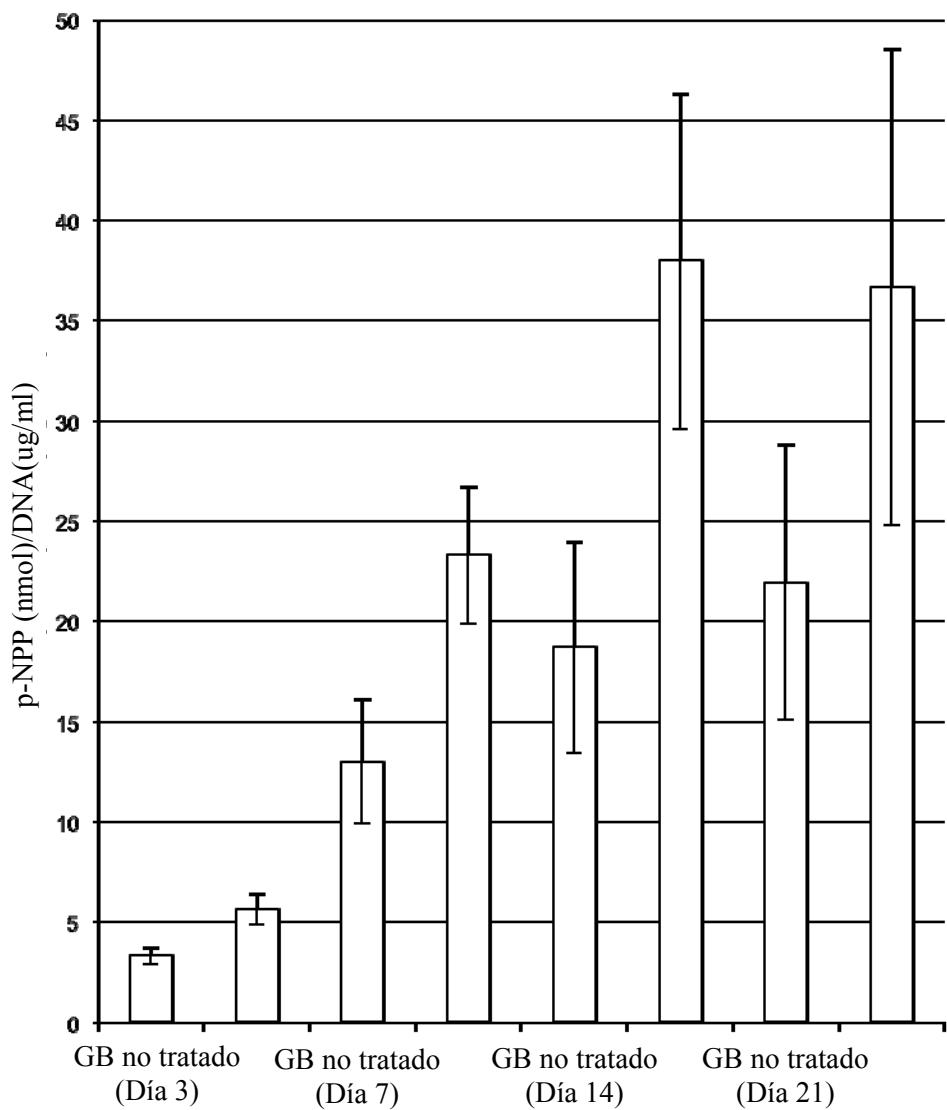
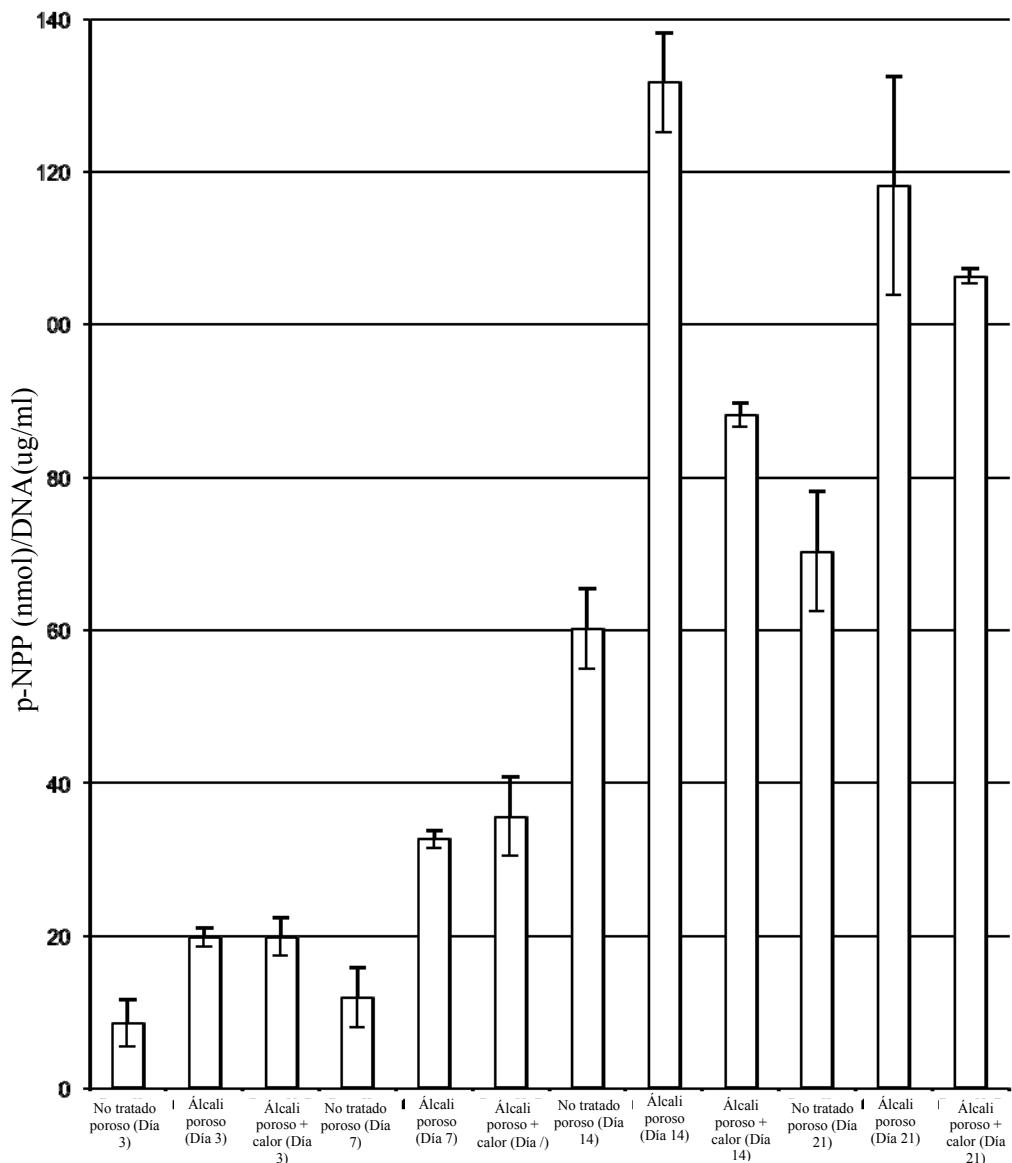


Fig. 18

Fig. 19



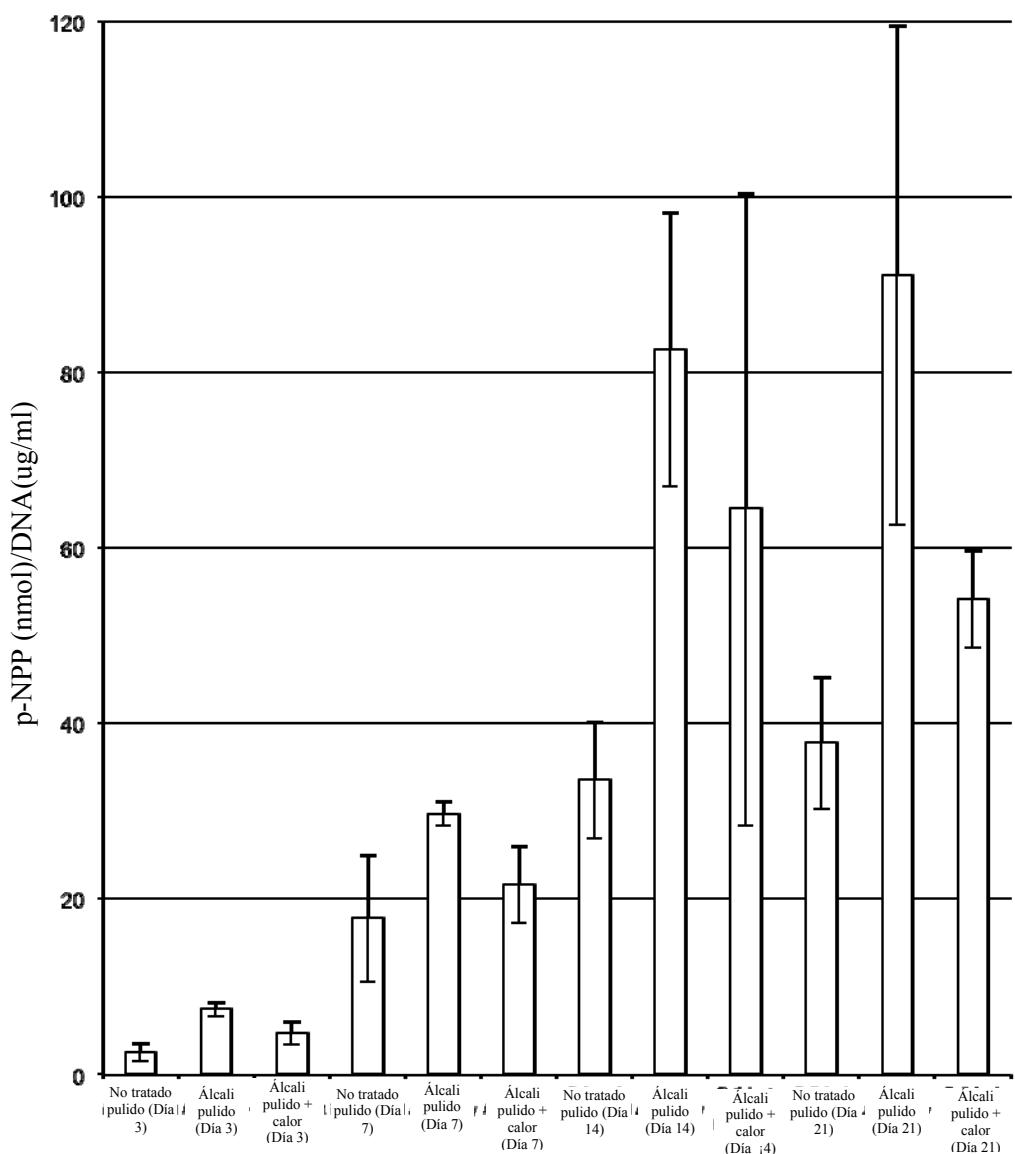


Fig. 20