

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 435 433**

51 Int. Cl.:

A61F 2/30 (2006.01)

A61C 8/00 (2006.01)

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.12.2007 E 07845634 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.09.2013 EP 2097118**

54 Título: **Recubrimiento bioactivo para implantes**

30 Prioridad:

21.12.2006 CH 21012006

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

19.12.2013

73 Titular/es:

**THOMMEN MEDICAL AG (100.0%)
HAUPTSTRASSE 26D
4437 WALDENBURG, CH**

72 Inventor/es:

**BAYER, ULRICH;
SCHMIDT, JÜRGEN;
HENNING, ANGELIKA;
KAUTZ, ARMIN REX;
WEISSER, JÜRGEN;
SCHNABELRAUCH, MATTHIAS y
SCHLOTTIG, FALKO**

74 Agente/Representante:

VEIGA SERRANO, Mikel

ES 2 435 433 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

Recubrimiento bioactivo para implantes

5 **Sector de la técnica**

La presente invención se refiere a un recubrimiento que mejora la osteointegración para implantes metálicos para su inserción al menos parcial en el hueso. Además, la presente invención se refiere a un procedimiento para producir un recubrimiento de este tipo y a usos de los implantes.

10

Estado de la técnica

Las partes lesionadas o dañadas del tejido duro del cuerpo humano se restauran o se refuerzan mecánicamente de la mejor manera usando tejido duro propio del cuerpo. Por diversos motivos, esto no siempre es posible y por tanto en muchos casos se utiliza material sintético como material de sustitución temporal (biodegradable o que puede retirarse de manera posoperatoria) o permanente.

Los implantes, que se anclan principalmente en el tejido duro, sirven para la sustitución temporal o permanente o para soportar partes del cuerpo humano dañadas por un accidente, desgaste, síntomas carenciales o enfermedad o degeneradas de otro modo. Se denomina implante normalmente a un material sintético, químicamente estable, que se introduce en el cuerpo como sustituto plástico o para el refuerzo mecánico (véase por ejemplo Roche Lexikon Medizin, Urban & Fischer, (Ed.); 5ª Ed. 2003). La función de ayuda y sustitución en el cuerpo se asume basándose en las propiedades mecánicas y el diseño del implante. Así, desde hace muchos años se utilizan clínicamente de manera satisfactoria por ejemplo prótesis de cadera y de la articulación de la rodilla, implantes de columna vertebral y materiales para osteosíntesis (tratamiento de fracturas óseas). Debido a la función de estabilización, absorción de carga y/o transmisión de carga que deben asumir tales implantes muy a menudo se usan como material de trabajo para su producción metales o aleaciones metálicas. Metales o aleaciones metálicas típicos, que se utilizan para implantes en el sector de los tejidos duros, son titanio, aleaciones de titanio, acero fino o aleaciones de cobalto-cromo. Para el anclaje de los implantes y la compatibilidad de los implantes en la superficie límite superficie del implante/tejido adyacente, la superficie del implante tiene una gran importancia. Mediante una modificación de la superficie del implante puede acelerarse el proceso de curación.

Para el tratamiento de superficie y la estructuración de superficie se usan los métodos más diversos, véase por ejemplo Titanium in Medicine, Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Applications Series: Engineering Materials, (Brunette, D.M.; Tengvall, P.; Textor, M.; Thomsen, P. (Eds.)); y las referencias mencionadas en el mismo.

Están muy establecidas las películas superficiales que contienen fosfato de calcio, que pueden generarse, por ejemplo, mediante procedimientos de inyección térmicos, procedimientos sol-gel o procedimientos electroquímicos sobre superficies de implantes. Los recubrimientos de fosfato de calcio presentan, debido a su similitud química con la fase mineral del hueso, una buena biocompatibilidad. En función de la solubilidad del recubrimiento de fosfato de calcio pueden incorporarse iones calcio y fosfato al hueso, con lo que se produce una unión más estable entre el implante y el tejido óseo circundante. Además, el recubrimiento de fosfato de calcio puede estar configurado de tal manera que se produce una estructura de poros abiertos, en la que crecen y pueden anclarse células óseas. Esta propiedad denominada osteoconductividad del recubrimiento promueve una rápida estabilización del implante en el tejido circundante.

Sin embargo, puede verse una desventaja esencial de los recubrimientos de fosfato de calcio en que estos recubrimientos no estimulan activamente el proceso de curación del tejido óseo, es decir que no actúan de manera osteogénica. Por tanto, en los últimos tiempos se ha hecho un gran esfuerzo para recubrir superficies de implantes con sustancias que puedan desarrollar una acción osteogénica u osteoinductiva. Se consideran sustancias con acción osteoinductiva por ejemplo los factores de crecimiento, tales como las denominadas proteínas morfogénicas óseas (BMP, *Bone Morphogenetic Proteins*). También sustancias de bajo peso molecular pueden influir en los procesos de formación ósea y degradación ósea. Como sustancias osteogénicas de este tipo se conocen por la bibliografía, por ejemplo, bisfosfonatos, estatinas o sales de estroncio solubles en agua (por ejemplo ranelato de estroncio). En la actualidad estas sustancias ya se utilizan en el tratamiento de la osteoporosis (véase por ejemplo Biskoping, D. M.: Expert Opin. Invest. Drugs 12 (2003), 611-621). Los compuestos de bajo peso molecular de este tipo son de especial interés para conseguir propiedades osteogénicas de superficies de implantes, dado que en comparación con proteínas tales como las BMP por regla general son menos sensibles a los procedimientos de esterilización convencionales para implantes. Entre las sustancias de bajo peso molecular con posible acción osteogénica son de especial interés las sales de estroncio solubles en agua, dado que se conoce que estos compuestos tanto activan las células formadoras de hueso (osteoblastos) como inhiben las células degradadoras de hueso (osteoclastos) (Marie, P. J., Ammann, P., Boivin, G., Rey, C.: Calcif. Tissue Intern. 69 (2001), 121-129). Por tanto, las sales de estroncio solubles en agua tales como el ranelato de estroncio ya se utilizan clínicamente como fármacos para la aplicación sistémica en la osteoporosis (Reginster, J.-Y.: Curr. Pharmaceut. Design 8 (2002), 1907-1916).

En el pasado se han hecho muchos esfuerzos para inmovilizar sustancias de alto o bajo peso molecular que mejoran la osteointegración sobre superficies de implantes no recubiertas así como recubiertas con fosfato de calcio o de otro modo. Dado que una inmovilización puramente por adsorción sobre superficies de implantes, por ejemplo mediante inmersión o pulverización de las mismas con disoluciones adecuadas de las sustancias que mejoran la osteointegración, conlleva la desventaja de un lavado rápido de las sustancias fuera de la superficie, se propusieron diferentes procedimientos de inmovilización duradera. Ejemplos son la fijación covalente de bisfosfonatos sobre superficies de fosfato de calcio (Peter B. *et al.*, Local delivery of bisphosphonate from coated orthopedic implants increases implants mechanical stability in osteoporotic rats., J Biomed Mater Res A. Enero de 2006; 76 (1) : 133-43) o el recubrimiento de implantes metálicos con suspensiones de polímeros resorbibles y BMP (Schmidmaier *et al.*, Collective review: bioactive implants coated with poly (D, L-lactide) and growth factors IGF-I, TGF-beta1, or BMP-2 for stimulation of fracture healing, J Long Term Eff Med Implants. 2006; 16 (1) : 61-9). Sin embargo, pueden verse desventajas esenciales de todos estos procedimientos en que la aplicación del componente que mejora la osteointegración está asociada con una alta complejidad técnica y son necesarias sustancias auxiliares adicionales tales como polímeros, disolventes orgánicos o agentes de acoplamiento, que pueden influir negativamente en el comportamiento de crecimiento de los implantes. En caso de una inmovilización deseable de sales de estroncio solubles en agua sobre superficies de implantes existe también el objetivo de una liberación controlada constante de dosis reducidas de iones estroncio desde la superficie del implante a lo largo de un periodo de tiempo de varios días a semanas, dado que es sabido que una sobredosificación de iones estroncio puede conducir a efectos citotóxicos. En la actualidad no se conocen recubrimientos de implantes que cumplan con tales requisitos.

El documento EP 1 481 696 describe un procedimiento para producir un implante con un recubrimiento de apatita cerámico, sustituido con estroncio, bioactivo. Para ello, el implante aún no recubierto se sumerge en una disolución de iones estroncio, iones calcio e iones fosfato, entonces a un valor de pH de 5 - 8, se incuba durante una duración de varias horas y una temperatura de entre 30°C y 50°C. A continuación se seca el implante. Se afirma que esta incubación conduce a un recubrimiento de apatita, en el que parte de los iones Ca están sustituidos por iones estroncio. No se hacen declaraciones sobre las propiedades de adherencia de una película de este tipo. Sin embargo, se muestra que los recubrimientos de apatita de este tipo presentan una adherencia insuficiente sobre el sustrato subyacente, ya sea metálico o cerámico.

Por el documento WO 03/039609 se conoce un procedimiento para recubrir implantes, en el que se produce una película que comprende varias capas sobre un implante de titanio, limpiando electrolíticamente en primer lugar la superficie en un baño ácido, pudiendo aplicarse también una tensión alterna y eliminándose la película superficial. A continuación se sintetiza en un baño de ácido fosfórico una película de óxido. En un tercer baño, en el que están contenidos ahora iones calcio y fosfato, se aplica un potencial eléctrico para la formación de una película de hidroxiapatita. A este respecto se menciona que la corriente continua aplicada puede aumentarse, hasta que se produce una fusión en la superficie. En la última etapa se aplica la película más superior, sumergiendo el implante en una disolución con vesículas, con una película interna con fosfolípido y una película externa de fosfato de calcio, y aplicando a su vez un potencial eléctrico tiene lugar una deposición sobre el implante. A este respecto, entre otras cosas también se dice que el calcio contenido en las vesículas puede sustituirse parcialmente en el fosfato de calcio por magnesio, estroncio, bario o una mezcla de estos iones, para, por ejemplo, mejorar la adherencia de la película. A este respecto no tiene lugar un tratamiento plasmático.

También por el documento US 2005/0000819 se conoce un procedimiento para el tratamiento superficial de implantes de titanio. A este respecto se precipita igualmente fosfato de calcio electroquímicamente sobre la superficie. El procedimiento descrito en el mismo se denomina MECD (*Modulated electrochemical deposition*, deposición electroquímica modulada), y se basa en la aplicación pulsada de una tensión, utilizándose pulsos rectangulares con una duración de 200 μ s-20 s. Dicho de otro modo, la frecuencia de modulación se mueve como máximo en el intervalo de algunos hercios. La densidad de corriente en el procedimiento usado se encuentra en el intervalo de desde 200 μ A/cm² hasta 3 mA/cm². Con ello, tampoco en este procedimiento se produce una oxidación plasmática.

El documento WO2006104644 describe un implante de superficie modificada con un gran número de nanotubos y un procedimiento para producir un implante de superficie modificada de esta manera. La superficie que contiene metal del implante se modifica a este respecto con ayuda de una anodización electroquímica, para formar un gran número de nanotubos a partir de un óxido del metal sobre al menos una superficie del implante.

Objeto de la invención

La invención se basa en el objetivo de poner a disposición un recubrimiento bioactivo mejorado, que se adhiere en particular de manera firme sobre un sustrato, así como un procedimiento para su producción sobre un sustrato, que muestra una buena osteointegración sin complicaciones y al mismo tiempo puede producirse en un procedimiento sencillo y económico.

Según la invención, el objetivo se soluciona proporcionándose un recubrimiento poroso, que se adhiere de manera firme sobre la superficie del implante, que como componente de película eficaz contiene iones estroncio en forma de un porcentaje variable de un compuesto de estroncio difícilmente soluble en medios acuosos.

5 En particular el objetivo se soluciona proponiendo un procedimiento para recubrir un implante dental a base de metal, que se caracteriza porque el implante se sumerge al menos en una zona expuesta al hueso en el estado implantado, en una disolución (de electrolito) acuosa con iones estroncio, y el recubrimiento se forma en una oxidación anódica plasmocómica.

10 Se muestra que en el caso de usar un procedimiento de recubrimiento de este tipo, por un lado el estroncio se une excelentemente a una película superficial y así puede evitarse que los iones estroncio se emitan al entorno de tal manera que la concentración en el entorno sea demasiado elevada y con ello ya no se provoque un efecto que promueve el crecimiento, sino un efecto tóxico. Por lo demás, se encontró que las películas producidas de esta manera muestran una excelente fuerza adhesiva sobre el sustrato. Tales recubrimientos pueden generarse o bien en una única etapa o bien en varias fases de trabajo. A este respecto, también pueden usarse para las diferentes fases de trabajo diferentes disoluciones de electrolito y generarse diferentes películas de manera correspondiente.

20 En el caso de la oxidación anódica plasmocómica se trata de un procedimiento en sí conocido, pero que aún no se había usado en relación con la incorporación de iones estroncio en un recubrimiento para implantes. Descripciones de la oxidación anódica plasmocómica se encuentran, por ejemplo, para recubrimientos de fosfato de calcio en el documento US 5 205 921, así como en general para películas de óxido cerámicas, por ejemplo, en los documentos US 5 811 194, US 5 385 662, US 4 846 837 o US 5 478 237.

25 Esta oxidación anódica, tal como se describe por ejemplo en el documento US 5 811 194, es en electrolitos acuosos una reacción gas-sólido en condiciones de plasma, en la que el elevado aporte energético en el pie de la columna de descarga genera sobre el ánodo metal líquido, que con el oxígeno activado forma un óxido fundido de corta duración. La formación de película tiene lugar a través de ánodos parciales. La descarga de chispa está dispuesta aguas arriba de una zona de formación. Los electrolitos se combinan de tal manera que sus propiedades positivas se suman y se producen películas de cerámica de óxido de alto valor cualitativo generadas anódicamente sobre metales. Mediante la combinación de diferentes sales pueden conseguirse mayores concentraciones de sales en el baño electrolítico y con ello viscosidades mayores. Tales electrolitos altamente viscosos tienen una alta capacidad térmica, estabilizan sobre el ánodo la película de oxígeno formada y garantizan con ello una formación de película de óxido uniforme.

35 Sobre el metal o la aleación de metales se encuentra de manera natural una película barrera. Mediante el aumento de la tensión del metal polarizado anódicamente crece la película barrera. Entonces en el límite de fases metal/gas/electrolito se forma parcialmente un plasma de oxígeno, mediante el cual se forma la película de cerámica de óxido. El ión metálico en la película de cerámica de óxido procede del metal, el oxígeno de la reacción anódica en el electrolito acuoso usado. La cerámica de óxido es líquida a las temperaturas de plasma determinadas de aproximadamente 7.000 Kelvin. Desde el punto de vista del metal, el tiempo es suficiente para que la masa fundida de la cerámica de óxido pueda contraerse bien y forme así una película de cerámica de óxido con pocos poros. Desde el punto de vista del electrolito, la masa fundida de la cerámica de óxido se enfría rápidamente mediante el electrolito y los gases que aún se emiten, en particular oxígeno y vapor de agua, dejan una película de cerámica de óxido con un sistema de capilares interconectado a modo de malla ancha.

45 Para que se produzca realmente una oxidación anódica plasmocómica en el sentido de la presente invención, la densidad de corriente debe ser superior a 5 mA/cm^2 , preferiblemente estar por encima de 10, en particular preferiblemente por encima de 50 mA/cm^2 . Si la densidad de corriente se encuentra por debajo de un valor de este tipo, tiene lugar una deposición electroquímica convencional y no se forma ningún plasma en el marco de esta deposición.

Para que por lo demás exista una oxidación anódica plasmocómica en el sentido de la presente invención, la tensión aplicada se modula con una frecuencia elevada en el intervalo de los kilohercios de al menos 500 Hz.

55 Según una forma de realización preferida, en el caso del sustrato para el implante se trata de un sustrato a base de titanio.

60 Según una forma de realización preferida adicional, la disolución de electrolito contiene no sólo iones estroncio sino también iones adicionales, que se introducen en forma de sales solubles, tales como por ejemplo adicionalmente iones fosfato, esto en particular preferiblemente en una concentración en el intervalo de 0,03 - 0,2 mol/l.

Alternativa o adicionalmente es posible que la disolución de electrolito contenga adicionalmente iones calcio, esto en particular preferiblemente en una concentración en el intervalo de 0,06 - 0,12 mol/l.

A este respecto resulta ser ventajoso que los iones estroncio se introduzcan previamente en la disolución en una concentración en el intervalo de 0,01 - 0,03 mol/l, en particular preferiblemente en el intervalo de 0,01 - 0,02 mol/l, esto cuando se trata de una disolución de electrolito esencialmente acuosa.

5 Una forma de realización preferida adicional se caracteriza porque el implante se pone en contacto de manera anódica, porque adicionalmente se sumerge un cátodo de acero fino en el baño y se desencadena la oxidación con una corriente continua, aplicándose una tensión preferiblemente creciente en el transcurso del tiempo de recubrimiento en el intervalo de 100-500 V, en particular preferiblemente de 200-300 V. A este respecto es posible que se use corriente continua pulsada con una frecuencia en el intervalo de 0,5-2 kHz con un factor de trabajo de desde 1:2 hasta 2:1. Tal como se mencionó, la frecuencia se encuentra normalmente en al menos 500 Hz.

10 Según una forma de realización preferida adicional, es posible estructurar en la superficie el implante antes (o también después) del recubrimiento. A este respecto puede tratarse de una macroestructuración, tal como por ejemplo con ayuda de tratamiento con radiación, y/o también de una microestructuración, por ejemplo mediante un tratamiento químico en un baño ácido o en una masa fundida de sal.

15 Normalmente el implante, tras una o varias operaciones de recubrimiento de este tipo, se lava con agua, en particular preferiblemente agua destilada, y a continuación se seca.

20 En el caso de la disolución de electrolito se trata de una disolución acuosa. Sin embargo, también es posible usar otro disolvente en particular preferiblemente polar, o mezclas de disolventes. Otros disolventes posibles son por ejemplo acetonitrilo, DMSO.

25 Tal como ya se explicó, el recubrimiento, cuando se produce con un procedimiento de este tipo, dispone de una fuerza adhesiva excelente. De manera correspondiente según una forma de realización preferida, el procedimiento se caracteriza porque el recubrimiento resultante sobre el sustrato presenta una fuerza adhesiva de al menos 3 MPa, en particular preferiblemente de al menos 8 MPa.

30 Normalmente, el recubrimiento así producido dispone de una estructura porosa muy adecuada para la operación de crecimiento. Preferiblemente la estructura porosa dispone de una densidad de poros de desde 10^4 hasta 10^7 poros/mm² y/o de un tamaño de poro promedio de entre 0,2 y 5 µm.

Preferiblemente un recubrimiento de este tipo dispone de un grosor en el intervalo de 0,5-50 µm.

35 Además, la presente invención se refiere a un recubrimiento bioactivo, que se adhiere sobre un sustrato (en particular un sustrato metálico) para implantes médicos e implantes dentales, que se caracteriza porque puede producirse o se produce según un procedimiento, tal como se describió anteriormente.

40 La presente invención se refiere a un recubrimiento bioactivo, que se adhiere firmemente sobre un sustrato, para implantes médicos e implantes dentales, que se caracteriza preferiblemente porque el recubrimiento contiene iones estroncio en forma de compuestos de estroncio difícilmente solubles en medios acuosos, el contenido en estroncio en el recubrimiento asciende a del 1 al 50 por ciento en átomos, preferiblemente el 5 - 30 por ciento en átomos, en particular preferiblemente el 5 - 15 por ciento en átomos, y el recubrimiento tiene una estructura porosa, en particular preferiblemente con una densidad de poros de desde 10^4 hasta 10^7 poros/mm² y preferiblemente con un tamaño de poro promedio de entre 0,2 y 5 µm. Los iones estroncio puede encontrarse a este respecto al menos parcialmente en forma de un fosfato de estroncio y/o un titanato de estroncio, tal como por ejemplo una estructura de perowskita o una estructura similar a perowskita con iones estroncio incluidos. Estas formas pueden encontrarse en forma amorfa o nanocristalina.

50 Alternativa o adicionalmente es posible que el recubrimiento contenga iones estroncio, que están incrustados en una estructura de óxido mixto, en particular una estructura de óxido mixto que contiene titanio y/o calcio, en particular preferiblemente en una estructura de perowskita del recubrimiento.

55 En una forma de realización preferida adicional de la invención el recubrimiento contiene fases de fosfato de calcio amorfas y/o cristalinas.

60 Los iones estroncio o calcio en la disolución acuosa pueden encontrarse a este respecto preferiblemente con un formador de quelatos en forma de un complejo, así por ejemplo como complejo de EDTA. Antes del tratamiento en la oxidación plasmocímica el material puede estar ya estructurado en la superficie, por ejemplo como consecuencia de un tratamiento con ácido (por ejemplo en una baño de ácido nítrico/ácido fluorhídrico) o como consecuencia de un tratamiento con radiación o una combinación de tales procedimientos.

65 El recubrimiento dispone al final preferiblemente de un grosor en el intervalo de 2-10 µm. El recubrimiento dispone preferiblemente de poros en forma de agujeros ciegos con un diámetro medio típico en el intervalo de 0,5-3 µm.

Normalmente el recubrimiento dispone de un porcentaje de desde el 20 hasta el 95 por ciento en átomos de óxido de metal, compuesto por uno o varios metales o mezclas de diferentes óxidos de metal. En el caso del óxido de metal se trata, por ejemplo y preferiblemente, de dióxido de titanio y/u óxido de calcio o formas mixtas formadas a partir de los mismos, tal como por ejemplo perowskita. La película también puede estar compuesta de manera esencialmente completa por una perowskita de este tipo con iones estroncio incorporados.

Además, la presente invención se refiere a un sustrato, en particular a un implante con un recubrimiento tal como se describió anteriormente, que se caracteriza porque el sustrato contiene uno de los elementos Ti, Ta, Nb, Zr, Al, Ca, Mg, V o sus aleaciones. El sustrato puede estar cubierto a este respecto completa o parcialmente con el recubrimiento.

Además, la presente invención se refiere al uso de un recubrimiento bioactivo de este tipo para el acabado completo o parcial de superficies metálicas de implantes en el sector médico y dental, siendo las superficies metálicas preferiblemente lisas, estructuradas y/o porosas.

Formas de realización preferidas adicionales se describen en las reivindicaciones dependientes.

Por tanto, las ventajas conseguidas mediante la invención pueden verse en resumen esencialmente en que gracias al recubrimiento según la invención el hueso puede crecer más rápidamente en la estructura de soporte porosa. A este respecto, mediante los iones estroncio existentes en el recubrimiento en forma de compuestos de estroncio difícilmente solubles en agua tiene lugar una estimulación de células formadoras de hueso (osteoblastos), de modo que se produce una integración mejorada del implante en el tejido circundante. Dado que los iones estroncio están integrados en el recubrimiento en forma de un compuesto de estroncio difícilmente soluble, la concentración de iones estroncio disueltos, con movimiento libre, en el entorno de la superficie límite del implante es reducida, de modo que si bien hay suficientes iones estroncio para la estimulación del crecimiento óseo, sin embargo no existe peligro alguno de sobredosificación y con ello de una acción citotóxica de los iones estroncio sobre las células que rodean el implante.

El recubrimiento puede presentar un porcentaje de desde el 20 hasta el 95 por ciento en átomos de óxido de metal compuesto por uno o varios metales o mezclas de diferentes óxidos de metal. Tal como ya se explicó, el grosor del recubrimiento asciende preferiblemente a de 0,5 a 50 μm , preferiblemente de 0,5 a 10 μm . Un recubrimiento delgado de este tipo dispone de buenas propiedades de adherencia sobre el sustrato y es relativamente estable frente a una sollicitación mecánica, en particular de cizallamiento.

El recubrimiento según la invención, tal como ya se explicó, se aplica preferiblemente sobre sustratos compuestos por metales o aleaciones de metales habituales en la técnica médica y dental, preferiblemente aquellos metales o aleaciones de metales que contienen uno o varios de los elementos Ti, Ta, Nb, Zr, Al, Ca, Mg, V o sus aleaciones. Los sustratos pueden tener a este respecto cualquier forma y morfología superficial y el recubrimiento puede incluir el sustrato completa o parcialmente.

El recubrimiento según la invención se aplica por medio del procedimiento de oxidación anódica plasmocquímica sobre el implante que va a recubrirse. El electrolito acuoso utilizado en este procedimiento contiene a este respecto iones estroncio, preferiblemente iones fosfato, y dado el caso iones adicionales, que deben ser componentes del recubrimiento según la invención, en forma de sales solubles en agua adecuadas. El electrolito usado para la oxidación plasmocquímica puede contener además aditivos adicionales, que mejoran el procedimiento de recubrimiento, tales como formadores de complejos o de quelatos o aditivos que ajustan el valor de pH y/o la conductividad electrolítica. El recubrimiento se genera mediante la reacción entre el sustrato metálico y los componentes del electrolito.

Descripción de las figuras

A continuación se explicará la invención más detalladamente mediante ejemplos de realización en relación con los dibujos. Muestran:

la figura 1 formación de proteína de osteoblastos porcinos sobre superficies que contienen estroncio (Sr-P) y estroncio/calcio (Ca-Sr-P) tras 7, 14 y 21 días en comparación con superficies de TiAl6V4 que contienen calcio (Ca-P) y no recubiertas (control);

la figura 2 la actividad FA de osteoblastos porcinos sobre superficies que contienen estroncio (Sr-P) y estroncio/calcio (Ca-Sr-P) tras 7, 14 y 21 días en comparación con superficies de TiAl6V4 que contienen calcio (Ca-P) y no recubiertas (control); y

la figura 3 fotografías de SEM de superficies de titanio no recubiertas (a1, unidad de escala 10 μm y a2, unidad de escala 2 μm) así como de superficies de titanio recubiertas según la invención (b1,

unidad de escala 10 μm ; b2, unidad de escala 1 μm ; c1, unidad de escala 10 μm ; c2, unidad de escala 1 μm).

Descripción detallada de la invención

5 Los ejemplos siguientes sirven para explicar más detalladamente la invención. Los ejemplos de realización comentados a continuación no deben usarse para interpretar de manera limitativa el objeto formulado de manera general, tal como se describió anteriormente así como se formula en las reivindicaciones adjuntas.

10 Ejemplo 1

Se produce un electrolito acuoso, en el que se disuelven 20 g/l de acetato de estroncio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Sr}\cdot x\text{H}_2\text{O}$) y 20 g/l de ácido etilendiaminotetraacético ($\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_8$) así como 10 g/l de hidrogenofosfato de disodio dodecahidratado ($\text{Na}_2\text{HPO}_4\cdot 12\text{H}_2\text{O}$). En éste se introduce un cátodo de acero fino y se pone en contacto eléctricamente con una fuente de alimentación de corriente externa. El sustrato de titanio de calidad 2 que debe recubrirse se pone en contacto de manera anódica y se conecta con la alimentación de corriente. Tras la activación de la alimentación de corriente, a una densidad de corriente constante de 5 A/dm^2 , se aumenta la tensión del baño partiendo de 0 voltios. La temperatura del electrolito asciende a entre 15 y 40°C. Se emplea una corriente continua pulsada con una frecuencia de 1 kHz con un factor de trabajo de 1:1. A tensiones de baño de aproximadamente 200 V se muestra los primeros efectos de oxidación plasmocímicos de lo que puede hacerse un seguimiento mediante descargas de chispas perceptibles visualmente en la superficie del ánodo. Cuando la tensión del baño ha alcanzado un valor de aproximadamente 280 V, ya no se deja que la tensión siga aumentando. Como consecuencia de esto tiene lugar una disminución de la corriente. Cuando ésta ha alcanzado la mitad del valor de partida, se finaliza el procedimiento de recubrimiento mediante la desactivación de la alimentación de corriente. Se separa el sustrato de titanio del electrolito, se lava varias veces en agua destilada y se seca al aire. La superficie de titanio presenta una superficie microporosa característica en el caso de grosores de capa de entre 5 y 10 μm . El análisis de rayos X con dispersión de energía de la película muestra contenidos claros en Sr, P, Ti y O.

30 Ejemplo 2

Un electrolito acuoso, en el que están disueltos 50 g/l de sal de calcio y di-sodio del ácido etilendiaminotetraacético dihidratada, 20 g/l de hidrogenofosfato de amonio, 30 g/l de sal de magnesio y di-sodio del ácido etilendiaminotetraacético y 1 g/l de ácido etilendiaminotetraacético, se ajusta por medio de disolución de amoniaco a un valor de pH de 8,6. Después se añaden 20 g/l de acetato de estroncio ($\text{C}_4\text{H}_6\text{O}_4\text{Sr}\cdot x\text{H}_2\text{O}$) y se disuelve utilizando un mecanismo de agitación.

Después se somete a un baño de purga un implante de la aleación de titanio TiAl6V4 en una disolución acuosa, con 175 ml/l de HNO_3 (al 65%) y 175 ml/l de HF (al 40%) durante de 2 a 10 s y se pone en contacto de manera anódica en el electrolito acuoso descrito anteriormente. La oxidación plasmocímica de este implante tiene lugar a una tensión pulsada con una frecuencia de 1 kHz y una densidad de corriente de 2 A/dm^2 a una temperatura de electrolito de desde 20 hasta 40°C. Con la tensión final de 280 V se consigue un grosor de película de desde 5 hasta 10 μm . El análisis de rayos X con dispersión de energía de la película muestra contenidos claros en Ca, Ti, P, O y Sr. La película así generada se cambia a una coloración más oscura mediante los elementos de aleación de la aleación de titanio que la película de titanio puro.

45 Ejemplo 3

En cada caso se pasaron individualmente 15 cuerpos de muestra (Ti-Al6V4) cuadrados recubiertos de manera correspondiente a los ejemplos 1 y 2 de 10 x 10 x 1 mm (control: sin recubrir) a las cavidades de una placa de cultivo de 24 pocillos, se desinfectaron durante 30 min. con etanol al 70% y a continuación se incubaron en cada caso durante 30 min. dos veces con 1 ml de PBS estéril y una vez con 1 ml de medio nutritivo (Alpha-Medium, Biochrom AG, Berlín, Alemania, con adición de suero bovino fetal al 10%, penicilina 50 U/ml, estreptomocina 0,05 mg/ml, sustituto de glutamina 2 mM, dexametasona 0,1 μM , β -glicerofosfato 10 mM) a temperatura ambiente.

55 A continuación se ocuparon los cuerpos de muestra con osteoblastos porcinos (5º paso tras el cultivo primario), añadiendo en cada caso 1 ml de una suspensión celular (densidad de células de aproximadamente 100 000 células/ml) de células recién tripsinizadas a un cultivo previo, de lo que resultó una ocupación celular de aproximadamente 50 000 células/ cm^2 . Se cultivaron las células a 37°C en una atmósfera de CO_2 al 5%, renovándose el medio nutritivo cada 2 días. Tras 4 días se pasaron los cuerpos de muestra a una nueva placa de cultivo celular de 24 pocillos.

60 Para determinar el contenido en proteína y la actividad fosfatasa alcalina (FA) de las células se tomaron tras 7, 14 y 21 días en cada caso 4 cuerpos de muestra de cada variante de recubrimiento así como del control, se lavó dos veces con 1 ml de PBS y se lisaron las células en los cuerpos de muestra mediante la adición de en cada caso

0,1 ml de reactivo de extracción de proteína CytoBuster™ (Merck Biosciences, Bad Soden, Alemania) y de alícuotas del lisado se determinaron el contenido en proteína y la actividad FA.

5 La determinación de proteína se realizó como prueba colorimétrica con el método de micro-BCA (ácido bicinonínico) según las instrucciones del fabricante (Perbio Science Deutschland, Bonn, Alemania). La medición de la absorción tras la reacción cromática tuvo lugar en placas de 96 pocillos transparentes con ayuda de un fotómetro de placas de múltiples pocillos Genios Pro (Tecan Deutschland, Crailsheim, Alemania) a 565 nm y la determinación de la concentración de proteína mediante una curva de calibración elaborada con albúmina bovina sérica.

10 La figura 1 muestra la formación de proteína de osteoblastos porcinos sobre superficies que contienen estroncio y estroncio/calcio tras 7, 14 y 21 días en comparación con superficies de TiAl6V4 que contienen calcio y no recubiertas.

15 Se midió la actividad FA como actividad de desdoblamiento con respecto al sustrato de luminiscencia CDP-Star™ en medio alcalino. Para ello se mezclaron 5 µl de lisado celular con 0,1 ml de reactivo listo para usar CDP-Star Ready-to-use con potenciador Sapphire II (Applera Deutschland, Darmstadt, Alemania) en placas de 96 pocillos negras (2 duplicados por cada lisado celular) y tras 20 min. de incubación a temperatura ambiente se midió la intensidad de luminiscencia relativa en el fotómetro de placas de múltiples pocillos Genios Pro a 28°C en modo de luminiscencia. Los valores de luminiscencia obtenidos son proporcionales a la actividad FA; se prescindió de una
20 determinación de valores absolutos.

La figura 2 muestra la actividad FA de osteoblastos porcinos sobre superficies que contienen estroncio y estroncio/calcio tras 7, 14 y 21 días en comparación con superficies de TiAl6V4 que contienen calcio y no recubiertas.

25 Medición de la fuerza adhesiva:

30 Para determinar la fuerza adhesiva de los recubrimientos según la invención se recubren cuerpos de muestras de titanio con unas dimensiones de 20 x 10 x 2 mm (longitud x anchura x altura) según el ejemplo 1. Sobre la superficie recubierta de los cuerpos de muestra se pegan usando un adhesivo de resina epoxídica de endurecimiento en frío (por ejemplo Epilox-System de la empresa Leuna Harze GmbH, Leuna, Alemania) cilindros de acero fino con un diámetro de 5 mm, ascendiendo la junta de adhesión a aproximadamente 0,1 mm. En una máquina de prueba de tracción Instron se determinó a continuación la resistencia de adhesión de los cilindros pegados. Para una medición se utilizaron 10 cuerpos de muestra. En las condiciones de adhesión seleccionadas la rotura de película únicamente
35 tiene lugar de la base de los cuerpos de muestra recubiertos, de modo que los valores determinados reflejan la fuerza adhesiva del recubrimiento.

Se determinó un valor para la fuerza adhesiva del recubrimiento de 9,9 MPa.

40 En la figura 3 se representan imágenes de SEM de las superficies. En las figuras a1 así como a2 se muestran en diferentes ampliaciones las superficies de superficies de TiAl6V4 no tratadas. Se muestra que la superficie está esencialmente libre de poros.

45 En las figuras b1 y b2 se representan en diferentes ampliaciones las superficies de implantes de TiAl6V4 dotados de un recubrimiento según la invención (Sr-P) (procedimiento según el ejemplo 1). Se muestra cómo se forma un tipo especial de estructura de poros, que se diferencia básicamente de una estructura de superficie, tal como se genera en el caso de una deposición electroquímica clásica, y tal como se explica por ejemplo en el documento US 2005/0000819, y en la que en caso de un crecimiento cristalino que tiene lugar en el caso de una deposición electroquímica sigue siendo reconocible en la estructura superficial.

50 En las figuras c1 y c2 se representan en diferentes ampliaciones las superficies de implantes de TiAl6V4 dotados de un recubrimiento según la invención (Ca-Sr-P). También en este caso se encuentra la estructura superficial muy especial, que se diferencia esencialmente de una superficie de una deposición electroquímica clásica.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Procedimiento para recubrir un implante dental médico a base de metal, caracterizado porque el implante, al menos en una zona expuesta al hueso en el estado implantado, se sumerge en una disolución acuosa con iones estroncio, y el recubrimiento se forma en una oxidación anódica plasmóquímica, encontrándose la densidad de corriente por encima de 5 mA/cm^2 y modulándose la tensión aplicada con una frecuencia de al menos 500 Hz.
- 10 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque se trata de un implante a base de titanio.
3. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la disolución contiene adicionalmente iones fosfato, en particular preferiblemente en una concentración en el intervalo de 0,03 - 0,2 mol/l.
- 15 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la disolución contiene adicionalmente iones calcio, en particular preferiblemente en una concentración en el intervalo de 0,06 - 0,12 mol/l.
- 20 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque los iones estroncio se introducen previamente en la disolución en una concentración en el intervalo de 0,01 - 0,03 mol/l, en particular preferiblemente en el intervalo de 0,01 - 0,02 mol/l.
- 25 6. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el implante se pone en contacto de manera anódica, porque adicionalmente se sumerge un cátodo de acero fino en el baño y se desencadena la oxidación con una corriente continua, aplicándose una tensión preferiblemente creciente en el transcurso del tiempo de recubrimiento en el intervalo de 100-500 V en particular preferiblemente de 200-300 V.
- 30 7. Procedimiento según la reivindicación 6, caracterizado porque se usa corriente continua pulsada con una frecuencia en el intervalo de 0,5-2 kHz con un factor de trabajo de desde 1:2 hasta 2:1.
8. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la densidad de corriente se encuentra por encima de 10, en particular preferiblemente por encima de 50 mA/cm^2 .
- 35 9. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el implante se estructura en la superficie antes del recubrimiento, en particular preferiblemente mediante un tratamiento por radiación.
- 40 10. Procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque el implante tras una o varias operaciones de recubrimiento se lava con agua, en particular preferiblemente agua destilada, y a continuación se seca, y/o porque el recubrimiento sobre el sustrato presenta una fuerza adhesiva de al menos 3 MPa, en particular preferiblemente de al menos 8 MPa, y/o porque el recubrimiento presenta una estructura porosa con una densidad de poros de desde 10^4 hasta 10^7 poros/ mm^2 y/o un tamaño de poro promedio de entre 0,2 y $5 \mu\text{m}$ y/o presenta un grosor en el intervalo de desde 0,5-50 μm .
- 45 11. Recubrimiento bioactivo que se adhiere sobre un sustrato, caracterizado porque puede producirse o se produce según un procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores.
- 50 12. Recubrimiento bioactivo que se adhiere firmemente sobre un sustrato según la reivindicación 11 para implantes médicos e implantes dentales, caracterizado porque el recubrimiento contiene iones estroncio en forma de compuestos de estroncio difícilmente solubles en medios acuosos, el contenido en estroncio en el recubrimiento asciende a del 1 al 50 por ciento en átomos, en particular preferiblemente al 5 - 15 por ciento en átomos, y el recubrimiento tiene una estructura porosa con una densidad de poros de desde 10^4 hasta 10^7 poros/ mm^2 y un tamaño de poro promedio de entre 0,2 y $5 \mu\text{m}$, encontrándose preferiblemente los iones estroncio en forma de un fosfato de estroncio, preferiblemente en forma amorfa o nanocristalina, y/o presentando el recubrimiento un grosor en el intervalo de 0,5-50 μm .
- 55 13. Recubrimiento según una de las reivindicaciones 11-12, caracterizado porque contiene iones estroncio, que están incrustados en una estructura de óxido mixto, en particular en una estructura de óxido mixto que contiene titanio y/o calcio, en particular preferiblemente en una estructura de perovskita del recubrimiento, y/o porque el recubrimiento contiene un porcentaje de desde el 20 hasta el 95 por ciento en átomos de óxido de metal, compuesto por uno o varios metales o mezclas de diferentes óxidos de metal, tratándose en el caso del óxido de metal preferiblemente de dióxido de titanio.
- 60

14. Sustrato en forma de un implante con un recubrimiento según una de las reivindicaciones 11-13, caracterizado porque el sustrato contiene uno de los elementos Ti, Ta, Nb, Zr, Al, Ca, Mg, V o sus aleaciones, estando cubierto el sustrato preferiblemente de manera completa o parcial con el recubrimiento.
- 5 15. Uso del recubrimiento bioactivo según una de las reivindicaciones 11-13, para el acabado completo o parcial de superficies metálicas de implantes en el sector médico y dental, siendo las superficies metálicas preferiblemente lisas, estructuradas y/o porosas.

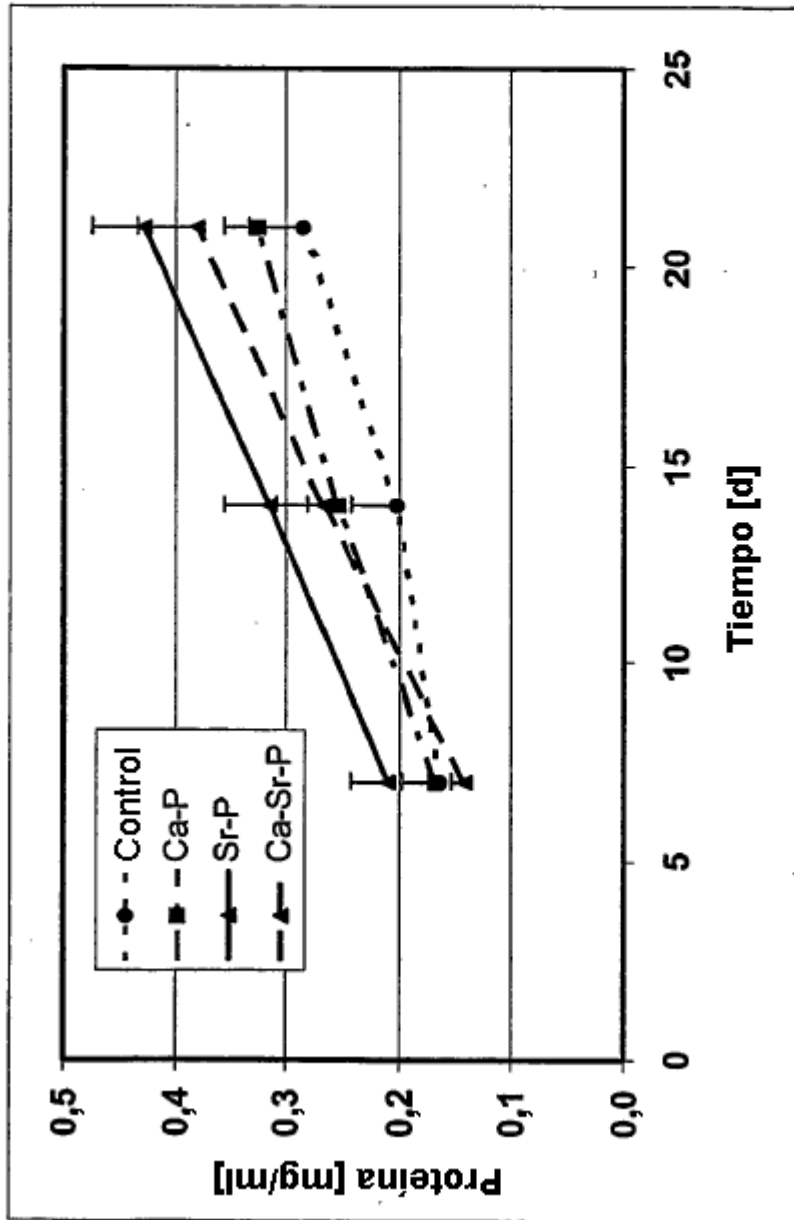


Fig. 1

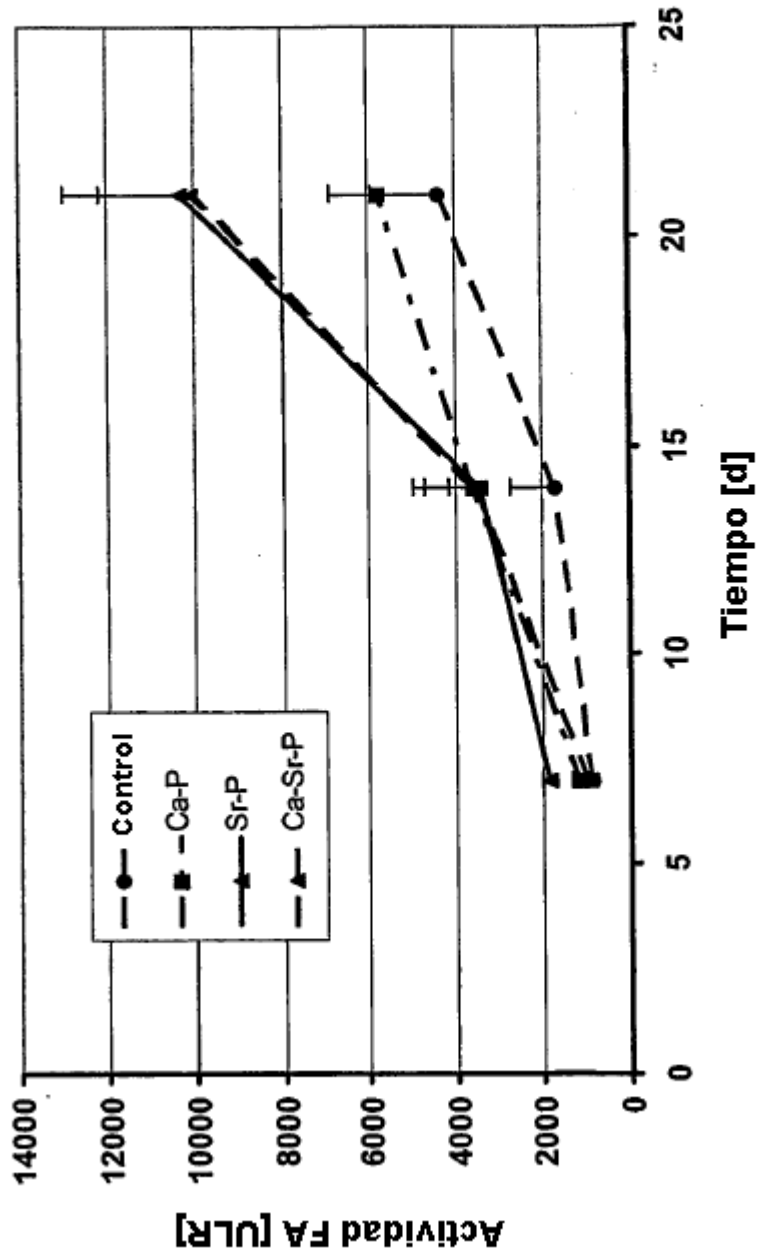


Fig. 2

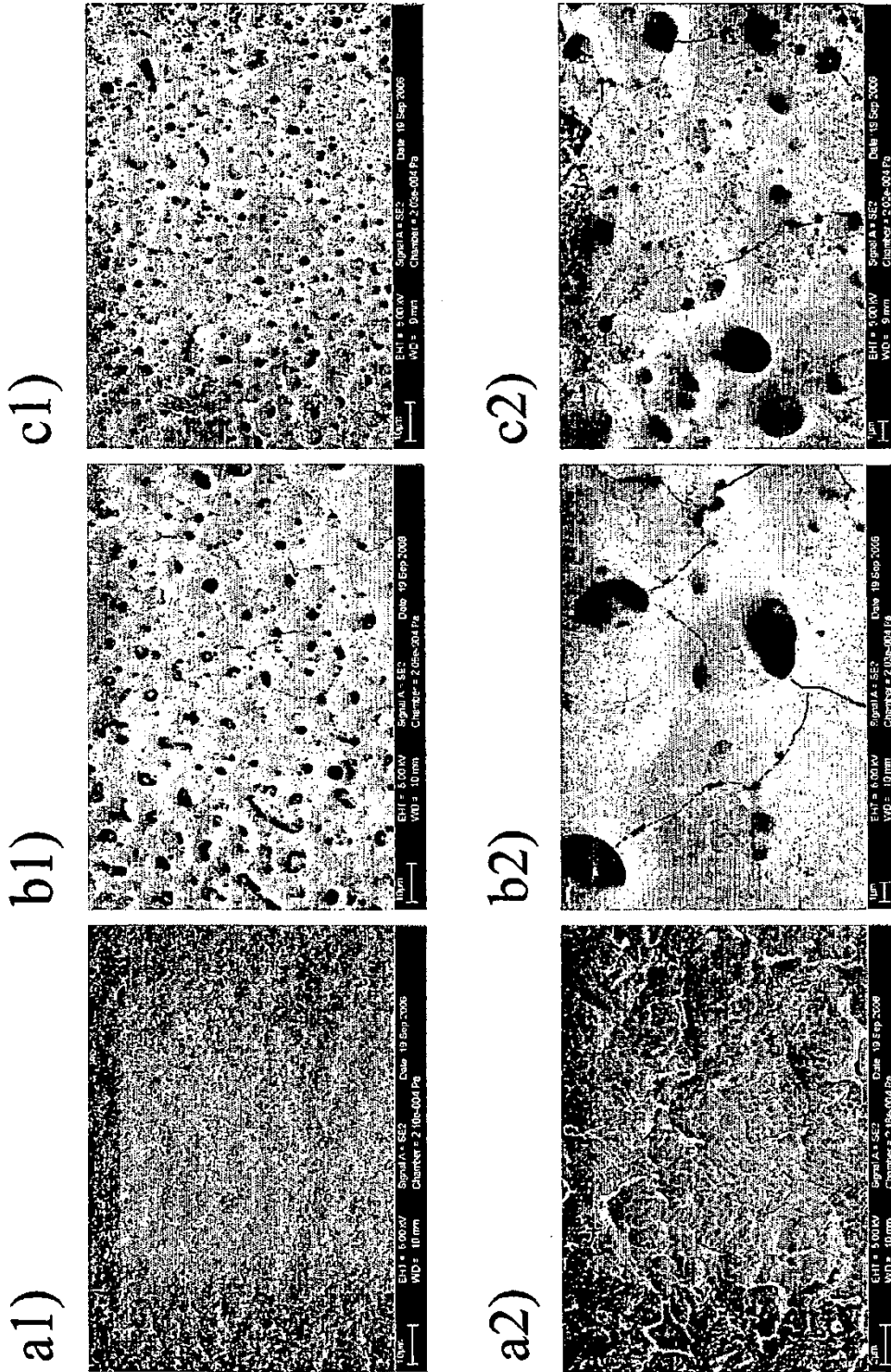


Fig. 3