

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 481 410**

51 Int. Cl.:

A61L 27/06 (2006.01)

A61L 27/58 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61C 8/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **07.03.2007 E 07712463 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2013 EP 2004248**

54 Título: **Revestimientos salinos bioreabsorbibles de implantes para la protección frente a impurezas orgánicas**

30 Prioridad:

13.04.2006 EP 06112659

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

30.07.2014

73 Titular/es:

**CAMLOG BIOTECHNOLOGIES AG (100.0%)
MARGARETHENSTRASSE 38
4053 BASEL, CH**

72 Inventor/es:

DENZER, ALAIN, J.

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

ES 2 481 410 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).

DESCRIPCION

Revestimientos salinos bioreabsorbibles de implantes para la protección frente a impurezas orgánicas

- 5 La invención se refiere a un implante, a un envase con un implante, y a un procedimiento para el tratamiento de un implante con las características de la parte introductoria de las reivindicaciones independientes. Los implantes, en especial también implantes dentales, se emplean actualmente en grandes números de piezas. Tales implantes sirven para la inserción en huesos, a modo de ejemplo en los huesos de la mandíbula. Tales implantes están constituidos preferentemente por titanio o por aleaciones a base de titanio. Una propiedad importante de los implantes es el denominado tiempo de osteointegración. Se entiende por éste el tiempo que transcurre hasta que el implante está unido de manera suficientemente sólida con la sustancia ósea circundante.
- 10 El estado químico de la superficie de titanio o aleaciones básicas de titanio es complejo. Es sabido que la superficie de titanio metálico en aire y agua se oxida espontáneamente, y se supone que en la superficie, es decir, en la capa de átomos más externa, se desarrolla una reacción, formándose grupos hidróxido de titanio (TiOH) (Boehm H. P., 1971, Acidic and basic properties of hydroxylated metal oxide surfaces, Discussions Faraday Society, 52, 264-275).
- 15 Según el modelo de Baier (1972, The role of Surface energy in thrombogenesis, Bull. N. Y. Acad. Med. 48, 257-272), que se desarrolló para el contacto entre sangre y biomaterial, existe una correlación entre biocompatibilidad, bioadhesión y la tensión superficial del cuerpo sólido, o bien del ángulo de contacto calculado a partir del mismo. Por consiguiente, una superficie hidrófila con ángulo de contacto 0-31° dispone de una bioadhesión muy fuerte. Por el contrario, ángulos de contacto en el intervalo > 70° corresponden a superficies hidrófobas, y a una zona hipotética de biocompatibilidad. Las propiedades de humectación, o bien el carácter hidrófilo de la superficie de implante, se puede determinar mediante medida del ángulo de contacto, o bien del ángulo de humectación entre el líquido (agua) y la superficie de sustrato metálica seca, por medio de métodos ópticos de modo conocido en sí. Para la determinación del ángulo de contacto se lava la superficie revestida con agua pura, y se seca en nitrógeno puro o argón. Una gota de agua pura se añade a la superficie orientada horizontalmente. Mediante adición de agua adicional se aumenta la superficie de gotas, lo que produce el ángulo de contacto "superior", mientras que la extracción de agua reduce el diámetro de gota en contacto con la superficie, lo que produce el ángulo de contacto "inferior". Se da un carácter hidrófilo de la superficie si el ángulo de contacto "superior" es menor que 50° (<50°), y el ángulo de contacto "inferior" es menor que 20° (<20°).
- 20 Es debido que los compuestos orgánicos en el aire se depositan directamente en la superficie de titanio y aleaciones de titanio, y de este modo modifican la química de la superficie. La superficie se vuelve hidrófoba entonces. Se han propuesto ya diversas soluciones para solucionar este problema, y para poder reducir de este modo el tiempo de osteointegración de implantes.
- 25 Por la EP 388 576 es conocido un implante metálico, que presenta una rugosidad superficial de más de 20 µm. Esta rugosidad es una micro-rugosidad de un máximo de 2 µm. Se ha mostrado que, debido a depósitos orgánicos sobre la superficie, en este caso se influye negativamente sobre el tiempo de osteointegración.
- 30 Por la WO 00/44305 es conocido un implante osteófilo, que presenta una superficie rugosa hidroxilada e hidrófila. Al menos la superficie hidroxilada e hidrófila está cerrada en un revestimiento hermético a gas y líquido. La envoltura presenta una atmósfera inerte, a modo de ejemplo constituida por nitrógeno y/o parcialmente por agua depurada. Un inconveniente en este implante es el procedimiento de envasado, relativamente complicado, que presupone un revestimiento hermético a gas y líquido con atmósfera inerte.
- 35 Por la WO 03/030957 es conocido un implante con una superficie rugosa hidroxilada e hidrófila, que se trata en estado hidroxilado con radiación ultravioleta altamente energética. Un inconveniente de esta solución consiste en el paso de tratamiento adicional, que se debe llevar a cabo en especial por parte del cirujano.
- 40 Por la US 6 221 111 es conocido un revestimiento superficial bioactivo para un implante metálico. El revestimiento está constituido por compuestos de calcio y óxidos metálicos. No obstante, el problema de los depósitos de material orgánico sobre la superficie del implante no se soluciona de este modo.
- 45 Por lo tanto, es una tarea de la presente invención evitar los inconvenientes conocidos, en especial un implante, un envase y un procedimiento de tratamiento para un implante, que impida de manera sencilla la merma de la superficie con actividad biológica del implante debida a impurezas. En especial, la invención no deberá requerir envases estériles complicados ni ocasionar otros pasos de tratamiento costosos.
- 50 Según la invención, estos problemas se solucionan con un implante, un envase y un procedimiento para el tratamiento de un implante con las características de las reivindicaciones independientes.

- El implante según la invención es en especial un implante dental. La invención también se puede aplicar igualmente para otros implantes. El implante presenta un cuerpo de implante que está determinado para la inserción e infiltración en un hueso. El implante está provisto al menos parcialmente de capa protectora en la capa determinada para la infiltración en el hueso. Esta capa protectora impide el depósito de impurezas, en especial impurezas orgánicas en la superficie con actividad biológica del implante. Según la invención, la capa está configurada de modo que se disuelve en contacto con líquido corporal o en contacto con el hueso. La capa está configurada de modo que, tras disolución de la capa sobre la superficie, no quedan residuos esencialmente. Además, la capa está constituida por componentes inofensivos para el cuerpo tras la disolución.
- De modo especialmente preferente, toda la zona superficial del implante que entrará en contacto con el hueso está provista de la capa protectora. También es concebible dotar el implante completo de una capa protectora de tal naturaleza.
- Según la invención está presente una capa protectora que está constituida por sal. De modo preferente, la capa está constituida exclusivamente por sal. Es concebible estructurar una capa a partir de una única sal, o también a partir de una combinación de sales.
- Muy generalmente son concebibles en capas que están constituidas por aditivos disueltos en agua pura. Según la reivindicación 1, los cationes de la sal están constituidos por cationes alcalinos monovalentes, como Na^+ o K^+ , o una mezcla de Na^+ y K^+ , con correspondientes aniones en forma de sales inorgánicas, como serían, por ejemplo, cloruro sódico, cloruro potásico, clorato sódico o potásico, nitrato sódico o potásico, nitrato sódico o potásico o fosfato sódico o potásico, o una mezcla de tales sales. También podrían ser aniones apropiados aniones fosfato y fosfano, debiéndose entender por los mismos también aniones monoortofosfato y aniones diortofosfato, o bien aniones monoortofosfato y aniones diortofosfonato, en combinación con los citados cationes.
- La sal presenta preferentemente cationes que se presentan en el líquido corporal orgánico, en especial son preferentes cationes que son seleccionados a partir del grupo que está constituido por Na^+ y K^+ .
- Según un ejemplo de ejecución preferente, la capa presenta un grosor de pocos nanómetros, en especial 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 10 nm. En principio es suficiente que la capa cubra la superficie, de modo que no se formen depósitos sobre la misma. Ya una capa de pocos estratos atómicos de grosor sobre la superficie impide que los compuestos orgánicos se depositen directamente sobre la superficie de Ti. A pesar de que las impurezas orgánicas se pueden depositar sobre la capa salina, la superficie sigue presentando eficacia hidrófila y biológica en suma por medio de la protección de los iones.
- TiOH (hidróxido de titanio) en la capa atómica más externa de la superficie se produce mediante adición de H_2O . Según el valor de ácido, la superficie presenta carga negativa (TiO^-) o positiva (TiOH_2^+), y por lo tanto determina qué ion se adsorbe en la primera capa atómica. El punto isoeléctrico de titanio se sitúa en el intervalo de pH 6-6,5. Por consiguiente se adsorben aniones si el valor de pH se sitúa por debajo de 6, y cationes si el valor de pH se sitúa por encima de 6,5.
- La eficacia biológica de la superficie revestida con una capa protectora, en especial iones, se puede explicar al absorberse y enlazarse el agua de los líquidos corporales a través de la capa, en especial iones, sobre la superficie metálica tras el implante. De este modo se libera la vía para la adsorción de diversos iones de la sangre, la interacción con biomoléculas (proteínas, lípidos, lipoproteínas y péptidos), y finalmente la adición de células óseas. Por el contrario, en el caso de superficies hidrófobas rugosas se forman burbujas de aire en las cavidades, y éstas impiden de este modo el contacto directo de los líquidos corporales con la superficie. Este fenómeno conduce a un retraso de la adsorción de biomoléculas de los líquidos corporales, y a consecuencia de ello a una cicatrización ósea más lenta del implante.
- Según un ejemplo de ejecución preferente, el cuerpo de implante presenta una superficie con una macro-rugosidad. La macro-rugosidad se puede conseguir típicamente mediante chorreo de arena con un grano de tamaño de grano medio de 0,1 mm a 0,5 mm. Tales estructuras típicas son conocidas, a modo de ejemplo, por la EP 388 576 y por implantes adquiribles en el mercado.
- Es especialmente preferente que la superficie esté provista adicionalmente de una micro-rugosidad. La generación de una micro-rugosidad de la superficie se efectúa preferentemente con un ácido inorgánico o una mezcla de ácidos inorgánicos, preferentemente con ácido fluorhídrico, ácido clorhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, o una mezcla de tales ácidos. A modo de ejemplo, se puede efectuar un tratamiento con una mezcla acuosa de ácido clorhídrico/ácido sulfúrico con una proporción $\text{HCl} : \text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ de 2 : 1 : 1 a $> 80^\circ\text{C}$, y durante 1 a 10 minutos. Tal tratamiento es conocido ya por la EP 388 576.

Es igualmente preferente que la superficie esté provista adicionalmente de una nano-rugosidad. La generación de una nano-rugosidad de la superficie se efectúa preferentemente con una disolución alcalina, en especial de un hidróxido alcalino, preferentemente con hidróxido sódico o hidróxido potásico.

5 De modo preferente, la capa protectora está constituida exclusivamente por una única sal, que está aplicada directamente sobre la superficie del implante depurada, en especial liberada de compuestos orgánicos.

El implante está constituido por titanio o por aleaciones de titanio.

La invención acorta el tiempo de osteointegración de implantes con una capa de cristales salinos hidrosolubles sobre la superficie de implante limpia desde el punto de vista químico, rugosa. Sobre todo en las primeras 6 semanas de cicatrización ósea se pueden observar los mejores resultados.

10 Otro aspecto de la invención se refiere a un envase con un implante descrito anteriormente. El implante se almacena en un espacio de envasado. La capa forma una capa conservante para la inhibición de depósitos en la superficie del implante. Por lo tanto, no es necesario configurar el envase hermético a gases y/o líquidos, ni mezclar con una atmósfera inerte, como en el estado de la técnica. Por lo tanto, los requisitos en el procedimiento de obtención son más reducidos.

15 Otro aspecto de la presente invención se refiere a un procedimiento para el tratamiento de un implante. A tal efecto, en caso necesario se limpia la superficie del implante. En este caso se eliminan en especial depósitos orgánicos. La superficie depurada de este modo se dota a continuación de una capa protectora de sal según la reivindicación 9.

20 De modo especialmente sencillo, la capa protectora se puede aplicar sobre el implante, sumergiéndose el implante en una disolución salina y secándose a continuación. Típicamente se puede emplear una disolución 0,01 M a 1 M, en especial una disolución de NaCl 0,1 M. A tal efecto se introducen sales en agua pura, de modo que, tras el secado, la capa depositada sobre la superficie del implante está constituida exclusivamente por la sustancia o las sustancias deseadas, en especial sales.

25 Para que en el secado no se depositen residuos nocivos sobre la superficie, el secado se efectúa en especial con un material inerte, a modo de ejemplo con nitrógeno. Como componentes de la capa protectora se aplican en especial los cationes y aniones descritos anteriormente.

Mediante inmersión del implante en la disolución descrita y mediante subsiguiente secado se genera típicamente una capa de pocos nanómetros, en especial 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 10 nm.

Otro aspecto de la invención se refiere al empleo de una capa salina sobre la superficie con actividad biológica de un implante para la protección de al menos una parte de la superficie del implante contra impurezas.

30 La invención se explica más detalladamente a continuación por medio de ejemplos de ejecución.

Ejemplos

Los implantes dentales se obtienen de manera mecanizada mediante torsión y fresado de una pieza bruta cilíndrica de modo conocido en sí. La superficie, que entra en contacto directamente con el hueso, se dota de una macro-rugosidad sometiéndose a chorro de arena con un grano de tamaño de grano medio 0,1-0,5 mm.

35 A continuación se trata la superficie chorreada con arena (macro-rugosidad) con una mezcla acuosa de ácido clorhídrico/ácido sulfúrico con una proporción de >80°C durante 1-10 minutos, para obtener una micro-rugosidad definida, que se superpone a la macro-rugosidad.

Ejemplo 1

40 El implante formado de este modo se neutraliza inmediatamente con una disolución pura de NaCl 0,15 M, se elimina de la disolución y se seca con nitrógeno. El implante dotado de una capa de tal modo se conserva a continuación en un envase.

Ejemplo 2

45 El implante formado de este modo se neutraliza en agua pura, y la superficie chorreada con arena (macro-rugosidad/micro-rugosidad) se trata con KOH 3 M a una temperatura de >60°C durante 10-30 minutos para obtener una nano-rugosidad definida, que se superpone a la micro/ macro-rugosidad. A continuación se neutraliza el

implante estructurado inmediatamente con una disolución pura de NaCl 0,15 M, se elimina de la disolución y se seca con nitrógeno. El implante dotado de una capa de tal modo se conserva a continuación en un envase.

Ejemplo 3

- 5 El implante formado de este modo se neutraliza en agua pura y se seca al aire a 80-110°C. Después se depura la superficie con un tratamiento UV/ozono, y se sumerge inmediatamente en una disolución pura de NaCl 0,15 M, antes de retirarla de la disolución y secarla con nitrógeno. En este segundo ejemplo de ejecución se pueden eliminar en todo caso impurezas depositadas de nuevo tras el tratamiento de ácido. El implante protegido de este modo se introduce en un envase y se conserva en el mismo.

Ejemplo 4

- 10 El implante formado de este modo se neutraliza en agua pura y se seca al aire a 80-110°C. Después se depura la superficie con un tratamiento de plasma, y se sumerge inmediatamente en una disolución pura de NaCl 0,15 M, antes de retirarla de la disolución y secarla con nitrógeno.

- 15 El revestimiento de la superficie con iones se puede analizar mediante XPS (x-ray photoelectron spectroscopy) y AES (Auger electron spectroscopy). Un buen revestimiento iónico, como se expone anteriormente, presenta apenas unos nm de grosor, y muestra un 1-50 por ciento atómico de iones cargados positiva y negativamente.

Resultados de medida XPS en el caso de empleo de:

NaCl 0,01 M: 5 % de Na⁺, 2 % Cl⁻,

NaCl 0,1 M: 20 % de Na⁺, 12 % Cl⁻,

NaCl 1 M: 40 % de Na⁺, 25 % Cl⁻.

- 20 La solidez con la que el implante se ancla en el hueso se puede determinar mecánicamente, esto es, mediante medida de la fuerza, sea como tracción, presión, cizallamiento o momento de giro, que es necesaria para eliminar o extraer de su anclaje el implante anclado en el hueso. Las medidas han mostrado que los implantes de titanio con estructura superficial lisa se anclan insuficientemente en el hueso, mientras que los implantes con superficie chorreada con arena proporcionan una unión hueso-implante notablemente mejorada respecto a la resistencia a la tracción. Se ha mostrado que los implantes con un revestimiento de iones presentan una mayor osteointegración que los implantes sin revestimiento salino.

- 30 Otra posibilidad para la determinación de la osteointegración mejorada se da mediante la medida del contacto hueso-implante. A tal efecto se valoran sistemáticamente cortes histológicos del implante anclado en el hueso bajo el microscopio óptico. También se ha mostrado que los implantes con un revestimiento de iones presentan una mayor osteointegración que los implantes sin revestimiento salino.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Implante, en especial implante dental, con un cuerpo de implante que está determinado para la inserción en un hueso, caracterizado porque al menos el cuerpo de implante está dotado al menos parcialmente de una capa protectora que se disuelve en contacto con líquido corporal y/o con el hueso, y estando constituida la capa protectora por sal, caracterizado porque el cuerpo de implante está constituido por titanio o una aleación de titanio, y porque los cationes de la sal están constituidos por cationes alcalinos, en especial por Na^+ o K^+ .
- 2.- Implante según la reivindicación 1, caracterizado porque la sal es NaCl , KCl , NaClO_3 , KClO_3 , NaNO_3 , KNO_3 , Na_3PO_4 , K_3PO_4 .
- 10 3.- Implante según una de las reivindicaciones 1 o 2, caracterizado porque la capa presenta un grosor de pocos nanómetros, en especial 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 10 nm.
- 4.- Implante según una de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el cuerpo de implante presenta una superficie con una macro-rugosidad, en especial una macro-rugosidad que se puede conseguir mediante chorreo de arena con un grano de tamaño de grano medio de 0,1 mm a 0,5 mm.
- 15 5.- Implante según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado porque el cuerpo de implante presenta una superficie con una micro-rugosidad, en especial una micro-rugosidad que se puede conseguir mediante tratamiento con ácido, en especial mediante tratamiento con una mezcla acuosa de ácido clorhídrico/ácido sulfúrico con una proporción $\text{HCl} : \text{H}_2\text{SO}_4 : \text{H}_2\text{O}$ de 2 : 1 : 1 a $> 80^\circ\text{C}$ durante 1 a 10 minutos.
- 20 6.- Implante según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado porque presenta una superficie con una nano-rugosidad, en especial una nano-rugosidad que se puede conseguir mediante corrosión alcalina, en especial mediante tratamiento con una disolución de un hidróxido alcalino, preferentemente hidróxido sódico o hidróxido potásico, en especial a una concentración en el intervalo de 1 – 5 M, preferentemente a $>55^\circ\text{C}$, en especial durante 10-30 minutos.
- 25 7.- Implante según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado porque la capa está constituida exclusivamente por una única sal, que está aplicada directamente sobre una superficie depurada previamente, en especial una superficie de implante liberada de compuestos orgánicos.
- 8.- Envase con un implante según una de las reivindicaciones 1 a 7, estando mantenido el implante en un espacio del envase, y formando la capa protectora una capa para la inhibición de depósitos sobre la superficie del implante.
- 30 9.- Procedimiento para el tratamiento de un implante constituido por titanio o una aleación de titanio, caracterizado porque la superficie del implante se dota al menos parcialmente de una capa protectora de sal, que se disuelve en contacto con líquido corporal, estando constituidos los cationes de la sal por cationes alcalinos monovalentes, en especial por Na^+ o K^+ .
- 10.- Procedimiento según la reivindicación 9, caracterizado porque la superficie del implante se depura antes de la aplicación de la capa protectora, en especial se libera de depósitos orgánicos.
- 35 11.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 o 10, caracterizado porque la capa se aplica mediante inmersión del implante en una disolución salina, y mediante subsiguiente secado.
- 12.- Procedimiento según la reivindicación 11, caracterizado porque el implante se sumerge en una disolución de NaCl 0,01 M – 1 M, en especial una disolución de NaCl 0,15 M.
- 13.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 o 12, caracterizado porque, tras la eliminación de la disolución, la superficie se seca con un material inerte, en especial con nitrógeno.
- 40 14.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 12 o 13, caracterizado porque la disolución presenta cationes, que se presentan en el líquido corporal humano, en especial cationes, que son seleccionados a partir del grupo constituido por Na^+ o K^+ .
- 15.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 11 a 14, caracterizado porque el anión en la disolución es Cl^- o fosfato.
- 45 16.- Procedimiento según una de las reivindicaciones 9 a 15, caracterizado porque la capa protectora se aplica en un grosor de pocos nanómetros, en especial 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 10 nm.

17.- Empleo de una capa salina soluble en contacto con líquido corporal sobre la superficie biológica de un implante constituido por titanio o una aleación de titanio, para la protección frente a impurezas de al menos una parte de la superficie.