

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 571 233**

51 Int. Cl.:

A61K 31/43 (2006.01)

C23C 24/04 (2006.01)

C23C 4/06 (2006.01)

B22F 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.05.2010 E 10725491 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2435602**

54 Título: **Procedimiento de revestimiento**

30 Prioridad:

28.05.2009 GB 0909183

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

24.05.2016

73 Titular/es:

**TARAGENYX LIMITED (100.0%)
The Ca'D'Oro, 45 Gordon Street
Glasgow G1 3PE, GB**

72 Inventor/es:

**AHMED, REHAN y
MARKX, GERARDUS HENDRICUS**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 571 233 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

Procedimiento de revestimiento

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a un procedimiento de artículos de revestimiento por pulverización que utilizan partículas revestidas. La invención está relacionada en especial con procedimientos que proporcionan artículos con revestimientos adecuados para su uso en una variedad de aplicaciones que incluyen implantes biocompatibles.

Antecedentes de la invención

10 Los artículos de revestimiento por pulverización con partículas sólidas o polvos es una técnica útil que puede tener una serie de ventajas sobre otras técnicas tales como el revestimiento con una suspensión o solución del material de revestimiento y después secado o curado proporcionando una superficie revestida.

15 En las técnicas de revestimiento por pulverización las partículas son propulsadas, a una alta velocidad, por lo que se adhieren firmemente a una superficie del artículo y se adhieren entre sí formando la capa de revestimiento. En general, las partículas impactan sobre la superficie y se deforman de manera considerable. Las "salpicaduras" formadas por las partículas que impactan se acumulan formando un revestimiento de la superficie de una manera controlada permitiendo que se seleccione el espesor del revestimiento. En muchos casos se puede lograr una adherencia razonable de las salpicaduras al artículo. Por ejemplo, con partículas metálicas impactando sobre una superficie de un artículo de metal se cree que el desalojo de la capa de óxido de la superficie en el artículo de metal y en las partículas de metal da como resultado que se produzca la unión del metal (partícula) con el metal (artículo).

20 La unión se puede lograr también entre materiales diferentes de partículas y artículos. Por ejemplo, para implantes biocompatibles, revestir un artículo (implante) metálico en general con hidroxiapatita es una propuesta atractiva ya que permite la posibilidad de proporcionar un implante que sea compatible con el hueso, y debería unirse a o integrarse más fácilmente con el propio tejido óseo de los pacientes.

25 Las técnicas actuales utilizadas para proporcionar revestimientos de hidroxiapatita (HA) en artículos tales como implantes de titanio pueden hacer uso de la técnica de pulverización térmica (por ejemplo, pulverización de plasma). También se conocen otras técnicas tales como haz de iones, procesos de pulverización catódica de magnetrón y de plasma. También se ha intentado la deposición por láser pulsado. La pulverización térmica es un proceso de línea de visión donde se calientan partículas de polvo de revestimiento (hasta la temperatura de fusión de las partículas) y son propulsadas a gran velocidad (normalmente $600\sim 800\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$ o incluso $400\text{-}1.000\text{ m}\cdot\text{s}^{-1}$) sobre el material subyacente formando un revestimiento. Las partículas forman un revestimiento por enclavamiento de forma mecánica entre sí cuando impactan y se deforman sobre la superficie a revestir.

30 A pesar del atractivo comercial y la viabilidad asociada con el uso de la tecnología de pulverización térmica para la deposición de revestimiento de HA, existen desafíos importantes que han impedido su uso generalizado. La unión entre el revestimiento y el sustrato y entre las salpicaduras que forman la capa de revestimiento no es fiable.

35 Los riesgos asociados con la mala calidad del revestimiento son bastante altos. Un revestimiento desprendido puede dar como resultado la pérdida de la funcionalidad del implante. Las partículas de revestimiento desprendidas pueden causar abrasión de la unión entre el implante y el tejido natural o el mineral del hueso.

40 Los esfuerzos para superar el problema de la mala adherencia del revestimiento de HA con un artículo metálico (titanio o aleación de titanio) han incluido, como se resume en el documento US 6344276, la deposición de revestimientos de materiales compuestos, donde se ha aplicado una capa o capas metálicas durante el proceso de revestimiento como una capa previa o capa superior. Como alternativa, los revestimientos compuestos metal/HA se pueden aplicar de varias maneras. En el documento US 6344276 se describen procedimientos adicionales para proporcionar un revestimiento que contiene hidroxiapatita, que tiene una baja velocidad de disolución. El procedimiento implica la formación de un compuesto objetivo de titanio (10-75% en volumen) y de hidroxiapatita (90 a 25% en volumen) por prensado en frío de una mezcla en polvo de los dos componentes. El compuesto objetivo se deposita después sobre superficies de titanio o de aleación de titanio mediante el uso de pulverización catódica de iones, ablación con láser o técnicas de deposición de vapor. El revestimiento resultante comprende una capa de hidroxiapatita amorfa/titanio.

45 50 55 La patente US n.º 5.631.044 describe un procedimiento de formación de polvos revestidos sin aglomerante utilizando un molino de bolas de alta energía, preferentemente un molino de bolas de tipo Atritor. Los polvos revestidos sin aglomerantes se forman combinando y procesando un polvo de material de núcleo y un material de revestimiento (ya sea un polvo con tamaño de partícula significativamente más pequeño que el polvo de material del núcleo ya sea un material frágil que formará rápidamente un polvo con tamaño de partícula significativamente más pequeño que el polvo de material del núcleo) en un molino de bolas de alta energía durante un tiempo relativamente corto (generalmente menos de una hora). El tiempo de procesamiento empleado es tal que el tamaño de partícula del polvo de material del núcleo no se reduzca significativamente pero que se formen los polvos revestidos. Al menos uno de los dos materiales (es decir, material de formación del núcleo o material de formación del revestimiento)

deben ser deformables dentro del molino de bolas de alta energía. Los polvos de este tipo revestidos sin aglomerante son adecuados para su uso como polvos de pulverización térmica y que se puedan pulverizar térmicamente para formar revestimientos sobre varios sustratos.

5 El documento EP-2258502-A1 describe un procedimiento en relación con la fabricación de un material de carga revestido con metal que incluye mezclar una solución de un diol orgánico con una pluralidad de partículas de material de carga porosas para obtener una mezcla de soporte; poner en contacto una solución de sal metálica con la mezcla de soporte formando una mezcla de reacción; y calentar la mezcla de reacción a una temperatura dentro de un intervalo de temperatura desde aproximadamente 50 grados Celsius hasta aproximadamente 200 grados Celsius. Los cationes metálicos en la solución de sal metálica son reducidos a partículas de metal por el diol orgánico y están dispuestas sobre las partículas de carga porosas y sobre las superficies de los poros de las partículas de carga. El material de carga revestido de metal puede entonces, opcionalmente, aislarse. También se describen artículos eléctrica y/o térmicamente conductores que incluyen materiales de carga revestidos de metal y procedimientos para su fabricación.

15 La patente US n.º 6.582.763 se refiere a un procedimiento para producir partículas finas de metal revestidas de óxido. Las partículas finas de metal revestidas de óxido incluyen partículas finas de metal del núcleo que están cubiertas con una capa de revestimiento que incluye un compuesto que contiene oxígeno de un elemento diferente que no contiene como un componente principal un elemento metálico que es el componente principal de las partículas finas de metal del núcleo, o un óxido complejo o una sal compleja del óxido, el óxido complejo o la sal oxiácido y un óxido del elemento metálico. Un material en polvo de metal se mezcla con un material en polvo de óxido del compuesto que contiene oxígeno para obtener una mezcla de material en polvo. La mezcla de material en polvo se suministra en un plasma térmico para hacer una mezcla en fase de vapor y después la mezcla en fase de vapor se enfría rápidamente para formar las partículas finas de metal revestidas de óxido que comprenden las partículas finas de metal de núcleo que son más finas que el material en polvo de metal y que están cubiertas con la capa de revestimiento que incluye el compuesto que contiene oxígeno.

25 El documento US 2005/0069629 A1 se refiere a un procedimiento para revestir sustratos con fosfato de calcio. El objetivo del procedimiento es poder llevar a cabo un sencillo revestimiento de todos los materiales así como también de las partículas. Con este fin, la invención dispone que el sustrato a recubrir se coloque en un gel de fosfato de calcio, después de lo cual este sustrato que está revestido con el gel es secado. Después, las partículas de fosfato de calcio que no se adhieren al sustrato se eliminan. Según la invención, el sustrato también se puede colocar dentro de una solución coloidal de SiO₂ que contiene un fosfato de calcio, después de lo cual la mezcla se pone constantemente en movimiento, se elimina el disolvente, y el sustrato se proporciona con una capa de fosfato de calcio mediante la condensación del SiO₂ coloidal sobre la superficie del sustrato. Los sustratos revestidos pueden, sobre todo cuando se trata de partículas revestidas, ser utilizados como un material sustituto de los huesos.

35 A pesar de las diversas técnicas descritas anteriormente todavía existe la necesidad de técnicas de revestimiento mejoradas adicionalmente en especial en el exigente campo de los implantes biocompatibles.

Por ejemplo, en lugar de utilizar un implante de titanio revestido de hidroxiapatita en un procedimiento dental, la práctica actual es hacer uso de los implantes de titanio sin tales revestimientos. El implante dental de titanio se proporciona en cambio con una superficie rugosa. Normalmente, un implante de este tipo se inserta en diente/mandíbula y se cubre para protegerlo de daños durante un período de 2 a 6 meses para permitir que se produzca la unión entre los tejidos /hueso naturales y el implante. El implante se utiliza entonces, por ejemplo, como base para una corona de diente. Los revestimientos de hidroxiapatita deberían permitir, en principio, una unión más rápida al sujeto pero el riesgo de pérdida de tales revestimientos de la superficie del implante se considera en general inaceptable.

45 Un objeto de la presente invención es proporcionar procedimientos de revestimiento que eviten o al menos reduzcan una o más de las dificultades antes mencionadas.

Descripción de la invención

Según un primer aspecto, la presente invención proporciona un procedimiento de revestir un artículo que comprende las etapas de:

50 proporcionar un polvo que comprende partículas revestidas; y
revestir por pulverización el polvo sobre una superficie de dicho artículo para formar un revestimiento de material compuesto;

en donde las partículas revestidas consisten en un núcleo de fosfato de calcio, un revestimiento de metal y un agente bioactivo incorporado en las partículas revestidas.

55 El polvo empleado en el procedimiento de la invención comprende partículas revestidas. En general, las partículas están completamente cubiertas en el material de la capa. Las partículas tienen un núcleo de un material, que está encapsulado en la capa, que comprende otro material, tal como se define en las reivindicaciones.

Los procedimientos de revestimiento de partículas que se pueden utilizar para proporcionar las partículas revestidas para el procedimiento incluyen, pero no se limitan a la deposición química o física de vapor (PVD), galvanoplastia, o revestimiento por inmersión. La deposición de vapor (PVD) es particularmente útil en muchos casos, por ejemplo en el revestimiento de partículas de cerámica con un metal donde la técnica puede proporcionar partículas de metal revestidas o encapsuladas con una capa uniforme del metal de un espesor controlado.

La combinación de deposición de vapor para revestir partículas y después revestimiento por pulverización con un polvo que comprende las partículas revestidas proporciona un procedimiento eficaz de revestimiento por pulverización de muchos artículos. El procedimiento da revestimientos útiles que comprenden una matriz bien mezclada del material del núcleo de las partículas y del material de la capa de partículas.

Por ejemplo las partículas de hidroxiapatita revestidas de titanio se pueden producir por deposición de vapor de titanio sobre hidroxiapatita como se describe en adelante con referencia a un ejemplo particular y las partículas revestidas resultantes utilizadas para revestir por pulverización una superficie de un artículo. Se ha encontrado que las partículas de hidroxiapatita pueden ser revestidas individualmente con titanio o aleación de titanio utilizando de técnicas de deposición de vapor que incluyen medios para evitar la agregación de las partículas durante el procesado. Por ejemplo, una mesa vibratoria, taza giratoria o secadora, cada una de los cuales agita las partículas durante el proceso de deposición.

Se entenderá que, incluso en la fabricación destinada a proporcionar un revestimiento que encapsula totalmente, puede que el revestimiento sobre algunas partículas en una muestra no sea completo. Además, para algunas aplicaciones puede ser suficiente o incluso deseable un revestimiento parcial o incompleto de las partículas. Por ejemplo, cuando el revestimiento por pulverización resultante sobre la superficie del artículo va a tener una cantidad relativamente baja del material de revestimiento de las partículas.

Habrà de tenerse en cuenta que para obtener los beneficios de usar partículas revestidas la capa y el núcleo serán de diferentes composiciones. El uso de un metal como revestimiento tiene la ventaja de proporcionar un grado de ductilidad a las partículas cuando impactan sobre la superficie del artículo o entre sí en la capa de revestimiento cuando se forma.

Un revestimiento de metal sobre las partículas tiene beneficios adicionales. En las técnicas de revestimiento por pulverización las partículas son sometidas a altas tensiones, aunque sea durante un corto período de tiempo. Esto puede incluir altas temperaturas, de hasta 2.000 °C o incluso más, y la colisión y deformación en el impacto con la superficie a revestir. El revestimiento resultante puede tener tanto micro-tensión como macro-tensión residual presente debido a las fuerzas de impacto. Un revestimiento de metal sobre las partículas puede ayudar a relajar estas tensiones debido a su ductilidad. La matriz de metal dentro de la microestructura del revestimiento compuesto fabricado puede permitir la relajación de la tensión.

Un revestimiento de metal sobre las partículas puede actuar para proteger o blindar, al menos parcialmente, el núcleo de la partícula de estas tensiones durante el proceso de revestimiento. Esto puede dar como resultado una superficie revestida que incluye el material del núcleo de las partículas con propiedades físicas sin cambios o sustancialmente sin cambios, en comparación con el material del núcleo antes de la pulverización.

Por ejemplo, cuando los revestimientos que contienen hidroxiapatita se aplican a los implantes biomédicos, en general se considera deseable que la hidroxiapatita esté presente en una forma cristalina. Se considera que un revestimiento de este tipo es superior a un revestimiento de hidroxiapatita amorfa. Se sugiere que el revestimiento amorfo se disuelve demasiado rápidamente cuando se implanta en un paciente para dar tiempo a los tejidos naturales, tales como el hueso, a que rodeen al implante para que se desarrolle y crezca de una manera que produzca la estrecha integración deseada del implante con el tejido (o tejidos) natural del paciente.

Los minerales de fosfato de calcio tales como las apatitas en especial hidroxiapatita son de uso particular en la provisión de revestimientos adecuados para implantes quirúrgicos. Ejemplos de metales que pueden emplearse incluyen pero no se limitan a titanio, aleaciones de titanio, cobalto, cromo y aleaciones tales como NiCrBSi. Las aleaciones de titanio pueden incluir Ti-6Al o Ti-6Al-4V.

Según la invención y para los implantes biocompatibles para uso en aplicaciones dentales u óseas, se utilizan núcleos de partículas de fosfatos de calcio tales como apatitas, por ejemplo hidroxiapatita,. La apatita puede ser amorfa o cristalina cuando se utiliza en el procedimiento de la invención. Como se señaló anteriormente, a menudo se prefiere la hidroxiapatita cristalina para los implantes. La capa de la partícula es de un metal, en especial cuando el artículo (por ejemplo, el cuerpo del implante) es en sí mismo un metal o tiene una superficie de metal. La capa de metal de la partícula puede ser de titanio o de una aleación de titanio. Cuando se usa para revestir por pulverización un artículo tales partículas proporcionan salpicaduras en donde la capa de metal de las partículas da una fuerte unión con la superficie metálica del artículo. El material del núcleo de fosfato de calcio permite la rápida unión/asimilación en el hueso o diente cuando se utiliza el implante. Así, se proporciona un revestimiento compuesto de metal/fosfato de calcio, por ejemplo un metal/apatita, ventajosamente un metal/hidroxiapatita, en especial titanio o aleación de titanio/hidroxiapatita.

Una ventaja de usar las partículas revestidas de la invención en un procedimiento de revestimiento por pulverización

- es que cada partícula individual que llega al artículo durante la pulverización lleva consigo una cantidad controlable de material del núcleo y del material de la capa, en una relación deseada. Así, en el sitio del impacto de cada partícula individual se fija una cantidad calculada, tanto del material del núcleo de la partícula como del material de la capa de la partícula, sobre la superficie del artículo o sobre la capa de revestimiento que se acumula sobre la superficie. Los artículos revestidos por pulverización preparados por el procedimiento de la presente invención pueden tener, por ello, un revestimiento de material compuesto con una distribución relativamente uniforme tanto de los materiales del núcleo de las partículas como de la capa de las partículas. El procedimiento proporciona un revestimiento compuesto mezclado de forma excepcionalmente íntima y controlable que se puede seleccionar para que se adhiera bien a las superficies elegidas de un artículo y le proporcione la deseable funcionalidad.
- 5 Las partículas revestidas tienden a deformarse sustancialmente (formar una salpicadura) en el impacto durante el revestimiento por pulverización de un artículo. Por lo tanto, aunque el material del núcleo de las partículas puede estar encapsulado en el material de la capa, ambos materiales estarán expuestos en el impacto y formarán una matriz de los dos materiales con las otras salpicaduras cuando el revestimiento se acumula sobre el artículo.
- 10 Por sencillez en la fabricación, cuando un material va a formar la mayor parte del revestimiento por pulverización, en general se utilizará como núcleo. Una capa relativamente delgada del otro material puede entonces aplicarse para revestir los núcleos que forman las partículas de la composición deseada.
- 15 Para los implantes biocompatibles, los revestimientos por pulverización preferidos incluyen metal/fosfato de calcio, metal/apatita, por ejemplo materiales compuestos de titanio o aleación de titanio/hidroxiapatita como se mencionó anteriormente. Así, según un segundo aspecto, la presente invención proporciona partículas revestidas adecuadas para su uso en el revestimiento por pulverización de un artículo, consistiendo dichas partículas revestidas en:
- 20 un núcleo de fosfato de calcio, un revestimiento de metal y un agente bioactivo incorporado en las partículas revestidas.
- Las partículas pueden comprender:
- un núcleo de apatita y un revestimiento de metal.
- 25 Se emplea una partícula con un núcleo (normalmente de una apatita como la hidroxiapatita) de fosfato de calcio revestido de metal y el revestimiento de metal puede proteger el núcleo de la tensión térmica durante un proceso de revestimiento por pulverización.
- 30 Se puede emplear un espesor de hasta 10 μm para los revestimientos metálicos de las partículas. Incluso se pueden prever capas más gruesas del revestimiento de las partículas, pero a menudo puede ser ventajoso una capa delgada o incluso una capa muy delgada. El espesor del revestimiento sobre las partículas se puede seleccionar para una aplicación dada, y ajustarse fácilmente mediante la modificación del proceso de revestimiento de las partículas. Para algunas aplicaciones puede ser deseable tener un revestimiento metálico delgado sobre las partículas justo suficiente para proporcionar los beneficios de producir una matriz metálica manteniendo el material del núcleo (por ejemplo, hidroxiapatita) unido en una capa de revestimiento resistente sobre un sustrato (por ejemplo, un metal). El revestimiento formado sobre el sustrato se comportará entonces en gran medida como si un revestimiento de sólo el material del núcleo, a excepción de la superior adherencia proporcionada por la matriz metálica producida en el impacto de las partículas revestidas sobre el sustrato.
- 35 La técnica de revestimiento por pulverización empleada se puede seleccionar del grupo que consiste en la pulverización de combustión, la pulverización de plasma de gas y la pulverización en frío. Las tres técnicas son bien conocidas en el campo del revestimiento por pulverización. La elección de la técnica puede depender del tipo de partículas revestidas, cualquiera de los otros componentes del polvo y del artículo a revestir.
- 40 Por ejemplo ya que las partículas llevan agentes biológicamente activos según la invención, puede preferirse la pulverización en frío si los agentes activos son particularmente delicados, para evitar daños a los agentes y a su actividad. Sin embargo los agentes biológicamente activos pueden ser revestidos por pulverización por las otras técnicas. Por ejemplo pulverización térmica, cuando el tiempo de residencia en el gas (o llama) caliente de polvos que incluyen los agentes biológicamente activos puede ser corto, evitando o minimizando así la descomposición.
- 45 Los agentes biológicamente activos, que son a menudo sensibles a tensión térmica pueden estar convenientemente contenidos en una capa dentro del revestimiento de metal o, si el núcleo de la partícula es poroso, dentro del material del núcleo. Incluso si el material del núcleo no es poroso, puede ser posible mezclar el agente activo con un material del núcleo para incorporar el agente activo dentro del núcleo.
- 50 Ventajosamente, núcleos de partículas porosas pueden ser impregnados con un agente activo después de que los núcleos de las partículas se hayan revestido. Esto se puede hacer cuando el revestimiento sobre las partículas es parcial o de naturaleza porosa. Este enfoque evita someter el agente activo a la tensión del proceso de revestimiento de la partícula, que puede incluir un período de tiempo considerable a una temperatura elevada para partículas revestidas con un metal por un proceso de deposición de vapor.
- 55

El enfoque de proporcionar un revestimiento de metal a núcleos de partículas que contienen un agente bioactivo puede proteger a los agentes activos térmicamente sensibles de la exposición al calor durante un proceso de pulverización. Después de pulverizar, el agente activo está disponible para su uso cuando la formación de salpicaduras expone los núcleos de las partículas.

- 5 Además, cuando el revestimiento aplicado a los núcleos de partículas es poroso el agente activo puede ser liberado incluso cuando el material del núcleo de la partícula esté cubierto por el material de revestimiento de las partículas.

La temperatura y la velocidad a la que se lleva a cabo el proceso de revestimiento, también depende de la naturaleza de las partículas revestidas, otros componentes en el polvo y el artículo. La temperatura empleada puede estar en el intervalo desde 0 °C hasta tanto como 3.000 °C. Temperaturas inferiores o superiores pueden ser apropiadas para la producción de algunos revestimientos. Generalmente, la temperatura se mantiene por debajo de la temperatura de fusión, de la temperatura de descomposición o de cualquier otra temperatura a la que pueda degradarse la funcionalidad de un componente de las partículas que esté siendo empleado. La pulverización térmica es ventajosa cuando las partículas revestidas y/o la superficie del artículo comprenden un metal ya que el calor ayuda a ablandar el metal (o metales) empleado, contribuyendo así al proceso de unión cuando las partículas impactan sobre el artículo para formar salpicaduras.

La velocidad a la que se pulverizan las partículas sobre el artículo es suficiente para hacer que tenga lugar la unión dada la naturaleza del polvo, la superficie del artículo, la técnica de revestimiento y las condiciones empleadas. Puede emplearse una velocidad en el intervalo de 100 m·s⁻¹ a 2.000 m·s⁻¹.

Las partículas revestidas se proporcionan generalmente en un intervalo de tamaño seleccionado, para ayudar a controlar el proceso de revestimiento por pulverización proporcionando de ese modo una capa revestida por pulverización de las características físicas deseadas. Un tamaño de partículas revestidas de 1 µm a 300 µm, incluso 1 µm a 150 µm, deseablemente 10 µm a 45 µm, se puede emplear en muchas aplicaciones, proporcionando partículas que son fácilmente pulverizadas por las diversas técnicas de revestimiento por pulverización mencionadas anteriormente. Otros componentes en el polvo, si están presentes, se pueden proporcionar convenientemente en el mismo intervalo de tamaño.

Como alternativa, las partículas revestidas pueden ser nanopartículas, las cuales se pueden acumular para formar partículas más grandes (racimos) cuando lo requiera la naturaleza de los materiales y el proceso de pulverización empleado.

El polvo para el revestimiento por pulverización sobre el artículo comprende además un agente bioactivo incorporado en las partículas revestidas, por ejemplo, en el material del núcleo de la partícula, en el material de la capa de la partícula o en ambos. Esto permite la producción de un artículo revestido por pulverización con funcionalidad adicional.

Como una alternativa adicional más, los agentes bioactivos se pueden proporcionar como una capa separada sobre las partículas revestidas. Esta puede ser la capa más externa o una capa interna de las partículas revestidas.

35 De acuerdo con la invención para aplicaciones médicas, tales como implantes, los agentes activos contemplados son agentes "bioactivos". Es decir, que pueden ser agentes que interactúen con la fisiología de un paciente humano o animal o actúen para tratar un estado de enfermedad o un estado de enfermedad potencial. En algunos casos, pueden ser seleccionados para ayudar en la integración de un implante en el cuerpo de un paciente.

40 Ejemplos de agentes bioactivos que se pueden emplear incluyen, pero no se limitan a, antibióticos, que podrían ser incluidos para combatir o evitar las infecciones, fármacos (por ejemplo, fármacos antitumorales, agentes antiinflamatorios), factores de adherencia tales como fibronectina, y factores de crecimiento y morfógenos tales como las Proteínas Morfogenéticas Óseas (BMP).

45 El procedimiento de la invención proporciona útiles artículos revestidos, tales como bioimplantes (implantes para uso quirúrgico o dental) y proporciona útiles revestimientos funcionales en otros artículos empleados en una amplia variedad de otros usos. Por ejemplo, los revestimientos de barrera térmica, revestimientos resistentes al desgaste y revestimientos sobre componentes de una célula combustible, tal como las membranas.

Las partículas revestidas de la invención tienen un revestimiento de metal. Como se comentó anteriormente una partícula revestida de metal tiene ventajas que incluyen ayudar a preservar la integridad y el estado físico o propiedades del material de núcleo empleado.

50 **Breve descripción de los dibujos**

Otras características y ventajas preferidas de la presente invención aparecerán de la siguiente descripción detallada dada a modo de ejemplo de algunas realizaciones preferidas ilustradas con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Fig. 1 ilustra esquemáticamente un proceso de revestimiento por pulverización térmica;

Las Figuras 2a, 2b muestran imágenes tomadas con el microscopio de partículas revestidas;

La Figura 3 muestra una micrografía SEM de un revestimiento por pulverización sobre un sustrato; y

La Figura 4 muestra una SEM de un revestimiento formado por una técnica de pulverización diferente en un sustrato según la invención.

5 Descripción detallada de los dibujos y de algunos ejemplos que ilustran las realizaciones de la invención

La Figura 1 ilustra esquemáticamente un proceso de revestimiento por pulverización térmica adecuado para aplicar las partículas revestidas de la figura 2 (comentadas más adelante) a una superficie. En la figura 1, un polvo 1 (por ejemplo, las partículas de la fig. 2) se introduce en una boquilla 2 de pulverización, junto con un combustible 4. El combustible es encendido para producir una llama caliente 6 (a una temperatura de hasta 2.500 °C) cuya expansión desde la boquilla 2 tanto calienta como acelera una pulverización 8 de polvo hacia una superficie 10. En la superficie 10, las partículas de polvo que impactan forman salpicaduras (partículas deformadas por colisión) que se unen a la superficie 10 y entre sí para formar un revestimiento 12 que se desarrolla sobre la superficie.

La superficie 10 puede ser un implante dental de titanio, por ejemplo. Se pueden emplear otras técnicas de pulverización térmica, por ejemplo, pulverizando el polvo 1 a través de la boquilla 2 por medio de una corriente de gas calentado más que mediante una llama. Si se desea, dado que el polvo según la invención comprende agentes bioactivos delicados, se puede utilizar una técnica de pulverización en frío donde la llama 6 o el flujo de gas caliente se sustituye con un flujo de gas frío. También se pueden emplear técnicas de pulverización de plasma como las conocidas en la técnica.

La Figura 2a muestra una imagen tomada con el microscopio de partículas de un nanocompuesto de hidroxiapatita, que han sido revestidas con titanio mediante un proceso de deposición de vapor. Como puede verse a partir de la imagen, las partículas individuales están en general separadas, el proceso de revestimiento del metal no ha causado una agregación significativa de la muestra. Esto hace a las partículas adecuadas para los procesos de revestimiento por pulverización, por ejemplo el proceso de revestimiento por pulverización térmica ilustrado en la figura 1. Las partículas mostradas se prepararon a partir de polvo de hidroxiapatita que contenía partículas esféricas con un intervalo de tamaño de 2 µm a 10 µm antes de la deposición de vapor del titanio. Las partículas de hidroxiapatita con este intervalo de tamaño están comercialmente disponibles o se pueden fabricar por procedimientos bien conocidos en la técnica, y después someterse al procedimiento de deposición de vapor.

La figura 2b muestra partículas más grandes de hidroxiapatita revestidas de titanio (intervalo de tamaño por difracción de láser = 125 ± 45 µm) preparadas de una manera similar. Las partículas tienen un revestimiento delgado de titanio (menos de 1 µm). Estas partículas se utilizaron para preparar los revestimientos de las figuras 3 y 4.

La figura 3 muestra una sección transversal de un sustrato de aleación (Ti6Al4V) de metal revestida con una capa de hidroxiapatita/titanio (HA/Ti) formada por un típico proceso de pulverización de plasma en vacío (VPS) que hace uso de las partículas de hidroxiapatita revestidas de titanio de la figura 2b.

Las partículas empleadas tenían un intervalo de tamaño de 125 ± 45 µm por difracción de láser y el revestimiento de titanio se aplicó mediante un procedimiento de deposición física de vapor (PVD) para producir un espesor de revestimiento de las partículas del orden de menos de 1 µm.

El revestimiento por pulverización VPS del sustrato se llevó a cabo a una presión de 200 a 300 mbar a una corriente de 550-700 Amperios utilizando argón (caudal de 30 a 40 l/min) y nitrógeno (caudal <10 l/min) para producir el sustrato revestido mostrado en la figura.

En estas condiciones, la temperatura del plasma será normalmente superior a los 2.000 °C y puede esperarse que las propias partículas alcancen alrededor de 1.700 °C. Aunque esta es superior a la temperatura de fusión de la hidroxiapatita la breve exposición a la alta temperatura y una cierta protección proporcionada por la capa de titanio, revestir las partículas da como resultado un revestimiento de buena calidad.

El sustrato revestido mostrado tiene un revestimiento de aproximadamente 30-40 µm de espesor y muestra zonas de la hidroxiapatita con zonas de titanio entre ellas, formando una matriz. La difracción de rayos X confirmó que la cristalinidad de la hidroxiapatita, presente en las partículas originales, se había mantenido en el revestimiento por pulverización.

El revestimiento a modo de ejemplo tenía una rugosidad superficial ($R_{ZDIN} 45,95 \pm 3,51$ µm) que se considera como satisfactoria para un implante donde una superficie rugosa proporciona una mejor integración con el tejido natural.

El ensayo de tracción del revestimiento según la BS ISO 13779 (una norma para revestimientos de hidroxiapatita sobre implantes destinados para uso quirúrgico) dio una resistencia del revestimiento con el sustrato de entre 43,35 MPa y 52,13 MPa (promedio 47 MPa). Este resultado supera las expectativas de la BS EN ISO 13779-2 (una resistencia mínima a la tracción de 15 MPa) en casi un 300 %.

Había algunos indicios de que la resistencia real del revestimiento podía ser incluso mayor que la encontrada por el

- 5 ensayo normalizado. El ensayo utiliza un adhesivo epoxi para unir una pieza de sustrato sin revestir al revestimiento de una pieza del sustrato revestido. Este conjunto se pone aparte después en un aparato de ensayo de la tracción para medir la resistencia del revestimiento, pero en este caso los resultados son cercanos a la resistencia del adhesivo empleado (66,73 MPa). Por lo tanto es posible que el fallo del conjunto se iniciara en el adhesivo epoxi y la masa del revestimiento tenga una resistencia real de la unión superior a la indicada por el ensayo.
- La inspección del revestimiento sugiere que al menos algo de la resistencia del revestimiento sea proporcionado por las zonas de titanio que pueden actuar deteniendo una grieta que se propaga en la hidroxiapatita.
- Así, por los procedimientos descritos se preparó un revestimiento firmemente unido.
- 10 La figura 4 muestra un revestimiento sobre un sustrato similar al de la figura 3 pero preparado según una técnica de pulverización en frío.
- De nuevo se utilizaron partículas de hidroxiapatita revestidas de titanio, similares a las empleadas en la técnica de VPS utilizada para proporcionar el revestimiento mostrado en la figura 3.
- Las condiciones de revestimiento empleadas fueron las siguientes:
- Gases: helio y aire (98% He)
- 15 Presión: 1,4 MPa (presión de 14 bar del gas de trabajo, presión de 15 bares del gas de alimentación)
- Corriente de calentamiento: 345 A (dando una temperatura alrededor de 500 °C).
- Las partículas revestidas se pulverizaron a través de una boquilla de acero inoxidable a una distancia de 15 mm. El revestimiento resultante muestra una buena unión sin signos de grietas y una porosidad insignificante.
- 20 Las partículas revestidas utilizadas para preparar revestimientos sobre sustratos incluyen también agentes bioactivos según las reivindicaciones. La viabilidad que tienen tales agentes en las partículas revestidas se ha demostrado mediante la impregnación de partículas de sílice porosa (gránulos triturados tamizados para proporcionar partículas de aproximadamente 150 µm) con el antibiótico ampicilina (Sigma-Aldrich) de la forma siguiente:
- 25 Se mezclaron 10 g de partículas de sílice, 10 g de agua desionizada y 1,5 g de ampicilina y las partículas de sílice se secaron a 80 °C durante 0,5 horas seguido de secado al aire durante 3 horas. Las partículas se someten después a un tratamiento de revestimiento mediante PVD similar al descrito anteriormente para las partículas de hidroxiapatita para producir partículas de sílice revestidas de titanio que contienen la ampicilina.
- 30 Poniendo en contacto las partículas en una placa de agar infectada con *Micrococcus luteus* (*M. luteus*) mostraba que la ampicilina había conservado su actividad antibiótica, como se ve por un anillo de no crecimiento/lisis alrededor del sitio de contacto. Este efecto obtenido a pesar de las duras condiciones del proceso de revestimiento de titanio (100 a 200 °C durante ~4 horas y los considerables gradientes de temperatura temporales y espaciales inherentes al proceso). Este efecto se observó tanto donde se habían triturado las partículas, para asegurar que cualquier antibiótico viable contenido en el interior del revestimiento metálico fuera liberado, como sin triturar las partículas.
- 35 Así, se demostró que la ampicilina podía lixiviar a través del revestimiento exterior de titanio, es decir, el revestimiento era poroso.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de revestimiento de un artículo que comprende las etapas de:
proporcionar un polvo que comprende partículas revestidas; y
revestir por pulverización el polvo sobre una superficie de dicho artículo para formar un revestimiento de material compuesto;
5 en donde las partículas revestidas consisten en un núcleo de fosfato de calcio, un revestimiento de metal y un agente bioactivo incorporado en las partículas revestidas.
2. El procedimiento de la reivindicación 1, en donde el metal es titanio o una aleación de titanio.
3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en donde el revestimiento sobre las partículas revestidas se ha
10 formado por un proceso de deposición de vapor.
4. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la técnica de revestimiento por pulverización empleada se selecciona del grupo que consiste en la pulverización por combustión, pulverización de plasma de gas, incluyendo la pulverización de plasma en vacío y la pulverización en frío.
5. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en donde el fosfato de calcio es hidroxiapatita.
6. El procedimiento de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente bioactivo se incorpora en el material
15 del núcleo de la partícula.
7. El procedimiento de la reivindicación 6, en donde el agente bioactivo se incorpora en el material del núcleo de la partícula:
mezclando el agente bioactivo con material del núcleo cuando se forman los núcleos; o
20 impregnando núcleos porosos con el agente bioactivo antes de revestir para formar las partículas revestidas;
o
impregnando núcleos porosos de partículas revestidas con el agente bioactivo, cuando el revestimiento de la partícula es parcial o es poroso al agente bioactivo.
8. El procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en donde el agente bioactivo se
25 selecciona del grupo que consiste en antibióticos, fármacos antitumorales, fármacos antiinflamatorios, factores de adherencia tales como fibronectina, y factores de crecimiento y morfógenos tales como las Proteínas Morfogenéticas Óseas.
9. Partículas revestidas adecuadas para su uso en revestir por pulverización un artículo, consistiendo dichas partículas revestidas en:
30 un núcleo de fosfato de calcio, un revestimiento de metal y un agente bioactivo incorporado en las partículas revestidas.
10. Partículas revestidas según la reivindicación 9, en donde el núcleo es hidroxiapatita y el revestimiento es titanio o una aleación de titanio

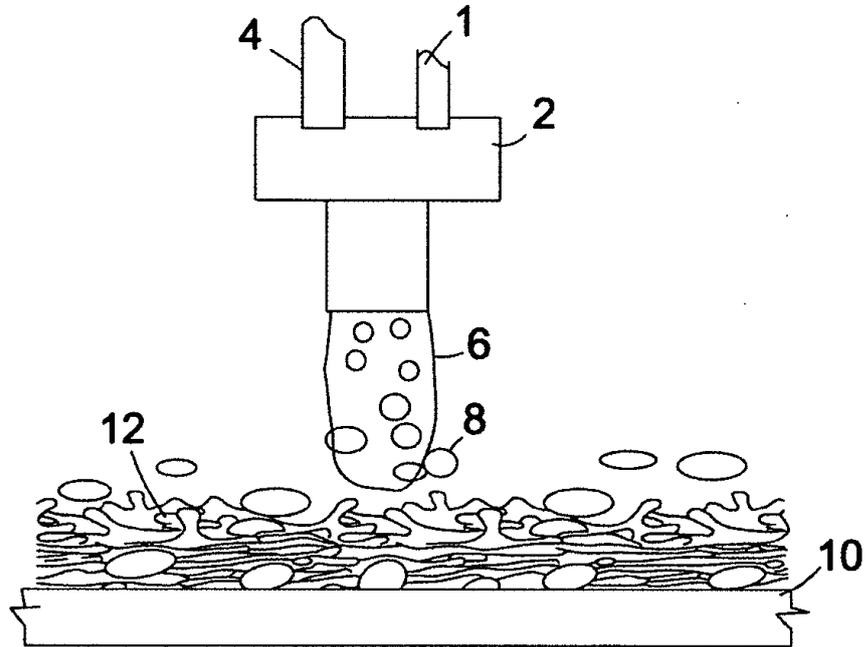


Fig. 1

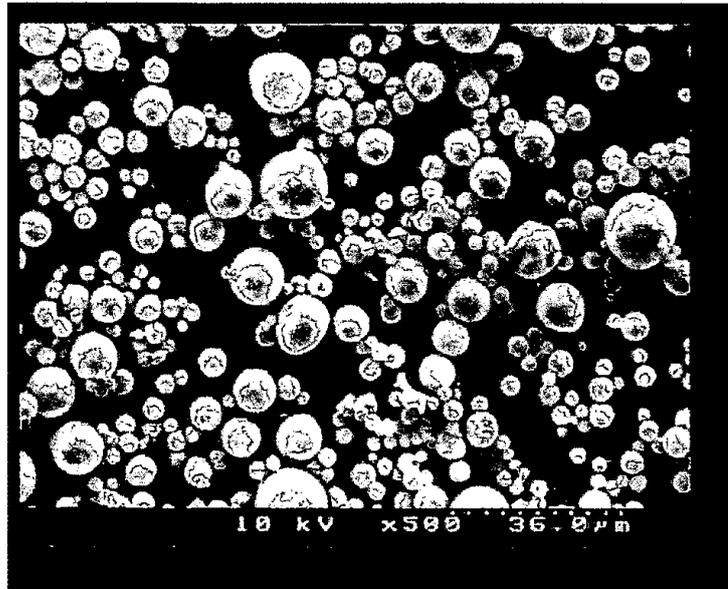


Fig. 2a

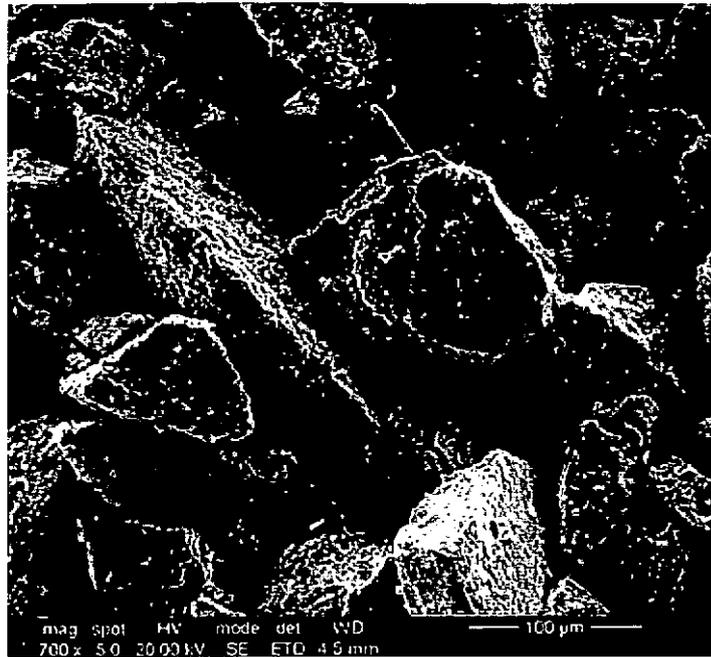


Fig. 2b

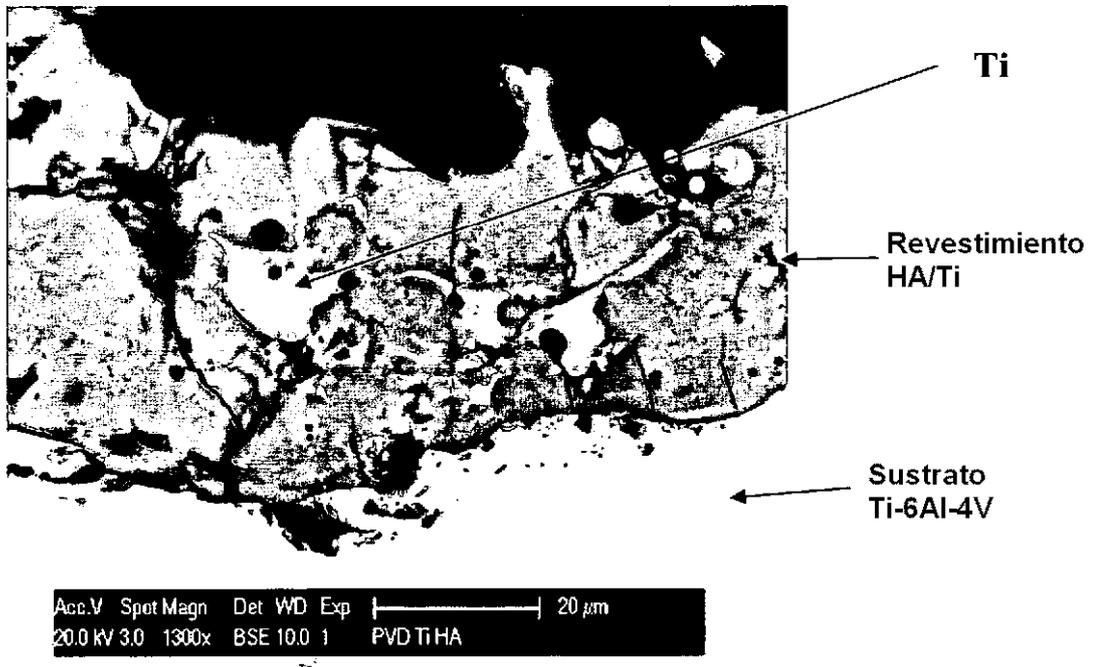


Fig. 3

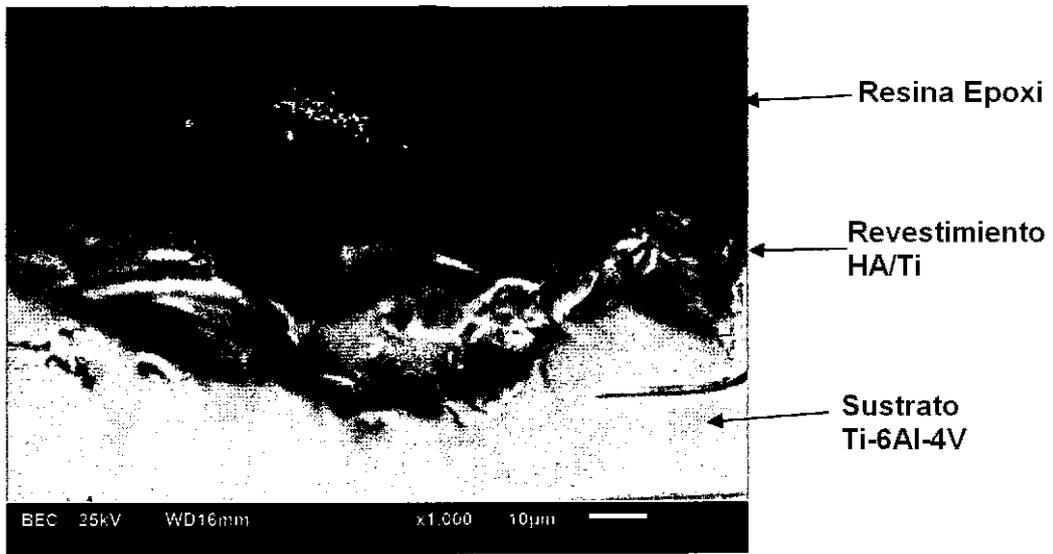


Fig. 4