

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 603 961**

51 Int. Cl.:

A61L 27/30 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **27.02.2009 PCT/US2009/035444**

87 Fecha y número de publicación internacional: **11.09.2009 WO09111300**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **27.02.2009 E 09718375 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.08.2016 EP 2259805**

54 Título: **Recubrimiento de gradiente para aplicaciones biomédicas**

30 Prioridad:

29.02.2008 US 32767 P

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

02.03.2017

73 Titular/es:

**SMITH & NEPHEW, INC. (100.0%)
1450 Brooks Road
Memphis, TN 38116 , US**

72 Inventor/es:

**GAN, LU;
SCOTT, MARCUS L.;
JANI, SHILESH C. y
WHITSITT, LAURA S.**

74 Agente/Representante:

DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto

ES 2 603 961 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 de gradiente para aplicaciones biomédicas

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere a composiciones para administración de fármacos y tratamiento corporal y más particularmente a implantes quirúrgicos que tienen una composición para tratamiento corporal.

Antecedentes

10 La infección en torno a los biomateriales es un problema frecuente de la cirugía de corrección en general y particularmente en el reemplazo total de una articulación. Las operaciones de corrección, debido a la infección, son invasivas y de riesgo. Convencionalmente, si se produce una infección después del reemplazo total de una articulación, el crecimiento interno del hueso es inhibido por las bacterias, y el implante responsable debe ser retirado y reemplazado con un implante temporal compuesto de agentes anti-infección. Durante este tiempo, el paciente tiene una larga estancia en un hospital o por otra parte tiene que permanecer inmóvil porque el implante que lucha contra la infección temporal, típicamente no soporta carga. En algunos casos, el paciente puede ser confinado a una cama o a una silla de ruedas durante semanas antes de que se pare la infección. Cuando la infección disminuye, el implante que lucha contra la infección temporal se retira y en su lugar se inserta un implante de corrección. Este procedimiento es costoso para el paciente tanto en tiempo como en dinero. Las infecciones asociadas con la inserción de un dispositivo médico pueden ser devastadoras, dolorosas y pueden causar incapacidad prolongada. El tratamiento de la infección puede costar decenas de miles de dólares. Por otra parte, los cirujanos se encuentran con riesgos mayores si se produce una infección post-operatoria.

20 Convencionalmente, se toman ciertas precauciones para evitar la infección después de una operación quirúrgica. Por ejemplo, se administran antibióticos a un paciente antes y después de la operación para reducir el riesgo de infección. Los antibióticos se administran normalmente menos de una hora antes del inicio de la intervención (usualmente una vez que está en el quirófano) y se continúan durante un corto período de tiempo después del procedimiento. Un tiempo de operación corto y un tráfico mínimo en el quirófano (OR) pueden reducir además el riesgo de infección durante la intervención, tal como un procedimiento de reemplazo total de una articulación o un procedimiento de enclavado intramedular. Aumentando la eficiencia en el quirófano, un cirujano puede reducir efectivamente el riesgo de infección al limitar el tiempo en que la anatomía está expuesta. Limitar el número de personal de quirófano que entra y sale del quirófano se cree también que disminuye el riesgo de infección. Otra precaución es el seguimiento estricto de técnicas de esterilización sofisticadas. Sin embargo, aunque se tomen las precauciones mencionadas antes, la infección posquirúrgica continúa siendo una amenaza real y seria.

35 En general, hay dos tipos de infecciones posquirúrgicas. En primer lugar, la infección en fase inicial se produce en las semanas siguientes a la operación y, a veces se puede curar con un lavado quirúrgico y antibióticos por vía intravenosa. El período exacto de lavado quirúrgico necesario es discutible, pero se sitúa normalmente entre aproximadamente tres a aproximadamente ocho semanas. Sin embargo, generalmente se acepta que la curación de una infección sin retirar el implante ortopédico responsable se hace más y más difícil cada día que pasa después de la intervención quirúrgica. En segundo lugar, la infección en fase tardía normalmente se produce después de meses o incluso años después de la operación y casi siempre requiere la retirada del implante ortopédico. Se coloca un "espaciador con antibiótico" en el hueco vacío y se proporcionan antibióticos intravenosos al paciente. Los pacientes con infección en fase tardía pueden necesitar someterse al menos durante seis semanas a antibióticos por vía intravenosa (IV), posiblemente más, antes de que el implante ortopédico pueda ser reemplazado.

40 En el campo de la ortopedia, la técnica anterior ha intentado recubrir los implantes con productos antimicrobianos para prevenir la infección (véase, por ejemplo, "Antibacterial Nanosized Silver Substituted Hydroxyapatite: Synthesis and Characterization," por Rameshbabu et al. (2006); "In Vitro Antibacterial and Biological Properties of Magnetron Co-sputtered Silver-containing Hydroxyapatite Coating," por Chen et al. (2006); "Antibacterial Effects of Ag-Hap Thin Films on Alumina Substrates," por Feng et al. (1998)).

45 La patente de Estados Unidos N° 6.719.987 expedida el 13 de abril de 2004 para Nucrist Pharmaceuticals Corp. of Alberta, Canadá expone recubrimientos o polvos antimicrobianos que proporcionan un efecto antimicrobiano eficaz y sostenible.

50 La solicitud de patente publicada de Estados Unidos N° 2004/0074568 A1 publicada el 22 de abril de 2004 describe un módulo de anclaje para unir covalentemente un módulo mediador, tal como un antibiótico, a un implante médico.

La solicitud de patente publicada de Estados Unidos 2006/0286140A1 publicada el 21 de diciembre de 2006 describe un implante médico con moléculas terapéuticas unidas a su superficie.

55 Los estudios de cultivos celulares *in vitro* han demostrado que concentraciones bajas de plata pueden reducir el riesgo de infección. Por lo tanto, con la aparición de multirresistencia a fármacos en muchas cepas bacterianas, se ha buscado una nueva metodología de tratamiento con las propiedades antibacterianas potentes de la plata a bajas concentraciones. Por ejemplo, la patente de Estados N° 5.151.122, expedida el 29 de septiembre de 1992, sugiere

añadir uno cualquiera de cobre, plata, o zinc a un recubrimiento de hidroxiapatita para proporcionar una eficacia antibacteriana. De un modo similar, la patente de Estados Unidos N° 5.266.534, expedida el 30 de noviembre de 1993, sugiere añadir plata y silicio a un recubrimiento de hidroxiapatita. La patente de Estados Unidos N° 5,348,577, expedida el 20 de septiembre de 1994, sugiere además añadir plata y zinc con fines antibacterianos. La patente de Estados Unidos N° 5,268,174, expedida el 7 de diciembre de 1993, sugiere una composición antimicrobiana de polvo de hidroxiapatita que tiene zinc y que incluye además fluoruro por sus propiedades óseo-estimulantes. La patente de Estados Unidos N° 5723038 describe fases de fosfato de calcio y fases de óxido metálico sobre implantes metálicos, especialmente sobre titanio o aleaciones de titanio, para uso como implantes dentales, maxilofaciales o articulares. El documento WO2007/022211 describe compuestos de fosfato de calcio que liberan Zn para uso como recubrimientos antibacterianos tanto para brackets ortodónticos como para implantes dentales. El documento WO00/76486 describe la provisión de composiciones de biovidrio obtenidas por la técnica sol-gel, que contienen plata, para uso en materiales de implante y similares.

El documento US2006161256 describe implantes con recubrimientos de TiO_2 que comprenden iones metálicos antimicrobianos distribuidos homogéneamente y recubrimientos múltiples con un gradiente de concentración de metal/ion metálico aparentemente negativo.

La presente invención describe un implante que tiene por objeto mejorar al menos uno de los problemas de la técnica anterior.

Sumario de la invención

La invención se refiere a un implante médico como se define en las reivindicaciones, y a un método de recubrimiento del implante como se define en las reivindicaciones 10-13.

Se describe también aquí, pero no se reivindica, un procedimiento de sol-gel para preparar un derivado de calcio que contiene plata, preferiblemente un fosfato de calcio cristalizado, que contiene plata, comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) mezclar un precursor de calcio y un precursor de plata para obtener una solución sol-gel homogénea; (b) envejecer la solución sol-gel homogénea; y (c) calcinar la solución sol-gel homogénea.

La etapa (a) puede comprender además mezclar al menos un precursor de fósforo, un precursor de flúor, y/o un precursor de carbonato para obtener una solución sol-gel homogénea.

La etapa (b) puede comprender además envejecer la solución sol-gel homogénea a aproximadamente o por encima de la temperatura ambiente. Los expertos son conscientes de que es necesario un tiempo suficiente para el envejecimiento, pero generalmente es de unos días a unas semanas, por ejemplo, aproximadamente 8 días.

La etapa (c) de calcinación puede comprender además calcinar la solución sol-gel homogénea a una temperatura más alta que la temperatura ambiente.

Se describe también aunque no se reivindica, un procedimiento sol-gel para preparar un fosfato de calcio cristalizado, que contiene plata, comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) mezclar un precursor de calcio, un precursor de plata, un precursor de fósforo, un precursor de flúor, y/o un precursor de carbonato para obtener una solución sol-gel homogénea; (b) envejecer la solución sol-gel homogénea a temperatura ambiente durante aproximadamente 8 días; y (c) calcinar la solución sol-gel homogénea a una temperatura más alta que la temperatura ambiente.

El fosfato de calcio puede comprender hidroxiapatita. El fosfato de calcio puede comprender fosfato tricálcico.

El precursor de calcio puede comprender nitrato de calcio, el precursor de plata comprende nitrato de plata, el precursor de fósforo comprende dihidrogenofosfato de amonio, el precursor de flúor comprende fluoruro de amonio, y/o el precursor de carbonato comprende carbonato de amonio.

La solución sol-gel homogénea puede comprender una concentración de un precursor de plata de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 0,1 % en peso a 7 % en peso, de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 5 % en peso, de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 3 % en peso, o de aproximadamente 0,5 % en peso a aproximadamente 2 % en peso. La solución sol-gel homogénea puede comprender una concentración de precursor de flúor de aproximadamente 0,001 a 0,1 M, preferiblemente aproximadamente 0,01 M. En otra realización de la invención, la solución sol-gel homogénea comprende una concentración de precursor de carbonato de aproximadamente 0,004 a 0,4 M, preferiblemente aproximadamente 0,042 M.

En un aspecto de la invención, se proporciona un procedimiento de película fina de sol-gel para aplicar al implante médico un recubrimiento de película fina de fosfato de calcio que contiene plata, comprendiendo el procedimiento las etapas de: (a) recubrir el implante con una solución sol-gel homogénea que comprende uno o más de un precursor de calcio, un precursor de plata, un precursor de fósforo, un precursor de flúor, y/o un precursor de carbonato; y (b) calcinar la película fina.

En una realización, la etapa de recubrimiento comprende una etapa de inmersión y antes de que sea calcinada la película, se retira el implante de la solución.

5 En realizaciones de este aspecto, el implante puede ser sumergido durante un tiempo adecuado que permita un recubrimiento adecuado sobre el implante, por ejemplo, 30 segundos, la retirada del implante se puede llevar a cabo de tal manera que se consiga un recubrimiento uniforme, por ejemplo, retirando el implante de la solución sol-gel verticalmente a una velocidad de control de aproximadamente 30 cm/min, y/o la calcinación de la película fina se puede llevar a cabo a una temperatura elevada.

10 En una realización de la invención, la etapa de recubrimiento del implante comprende sumergir el implante al menos dos veces para formar al menos dos capas de la solución sol-gel sobre el implante, y en donde la etapa de calcinación de la película fina comprende un tratamiento por calor de aproximadamente 50 °C a aproximadamente 1000 °C, de aproximadamente 100 °C a aproximadamente 400 °C, de aproximadamente 150 °C a aproximadamente 250 °C, a aproximadamente 210 °C durante de aproximadamente 2 minutos a 1 hora, de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente 30 minutos, aproximadamente 15 minutos con aire entre las capas.

15 En algunas realizaciones, la etapa de calcinación de la película fina comprende un tratamiento final por calor a una temperatura de aproximadamente 400 °C en aire durante aproximadamente 30 minutos.

20 En otra realización de la invención, el recubrimiento de película fina de fosfato de calcio que contiene plata, tiene un gradiente de concentración de plata en el recubrimiento, teniendo el recubrimiento una concentración de plata más alta en la superficie exterior del recubrimiento y teniendo el recubrimiento una concentración de plata más baja en una superficie interior, en donde la concentración de plata más alta se alcanza recubriendo el implante con una solución sol-gel que tiene una concentración de plata más alta, y en donde la concentración de plata más baja se alcanza recubriendo el implante con una solución sol-gel que tiene una concentración de plata más baja.

25 En algunas realizaciones, la concentración de plata en una superficie más exterior del recubrimiento de película fina es de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 10 % en peso, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 7 % en peso, de aproximadamente 2 % en peso a aproximadamente 5 % en peso, aproximadamente 2 % en peso, y en donde la concentración de plata en una superficie más interior es de aproximadamente 0,1 % en peso a menos de aproximadamente 2 % en peso, de aproximadamente 0,1 % en peso a aproximadamente 1 % en peso, aproximadamente 0,4 % en peso.

30 En algunas realizaciones, la etapa de recubrimiento comprende sumergir el implante en una solución sol-gel al menos dos veces para obtener un recubrimiento de película fina de dos capas que tiene una única concentración homogénea de plata, en donde la única concentración homogénea de plata puede ser o aproximadamente 0,4 % en peso o aproximadamente 2 % en peso.

35 En algunas realizaciones, una liberación reducida de iones plata en la superficie interior del recubrimiento de película fina de fosfato de calcio que contiene plata, se consigue en primer lugar utilizando un método de recubrimiento por inmersión en solución sol-gel, y se consigue un aumento de la liberación de iones plata en la superficie exterior del recubrimiento, sumergiendo posteriormente el implante en solución de fluoruro de plata o de nitrato de plata (10⁻³-10⁻⁴ M) a temperatura ambiente, durante un tiempo, por ejemplo durante aproximadamente 24 horas.

En una realización particular, el perfil de concentración de plata tiene al menos dos concentraciones diferentes de plata, cada una a diferentes profundidades del recubrimiento.

40 En otro aspecto más de la invención, se proporciona un procedimiento para preparar un recubrimiento que eluye un analgésico, comprendiendo el procedimiento: (a) disolver al menos un analgésico en un líquido para formar una solución homogénea; (b) recubrir (por ejemplo, por inmersión) un implante recubierto con fosfato de calcio que contiene plata, con la solución homogénea para formar un implante antimicrobiano analgésico; (c) retirar el implante antimicrobiano analgésico, por ejemplo a una velocidad de control de aproximadamente 20-30 cm/min; y (d) secar el implante antimicrobiano analgésico al aire.

45 En una realización, la solución homogénea comprende un polímero seleccionado del grupo que consiste en: poli(ácido láctico) (PLA), poli(ácido láctico-co-glicólico) (PLGA), poli(ácido glicólico) (PGA), policaprolactona (PCL), equivalentes de los mismos, y/o combinaciones de los mismos.

50 En otra realización más, la solución homogénea comprende una solución de fosfato de calcio, en donde la solución contiene uno o más de lo siguiente: fluido corporal simulado (SBF), fluido corporal simulado modificado, una solución de fosfato de calcio que es capaz de formar un recubrimiento de apatita a temperatura ambiente, y una sal de plata tal como nitrato de plata o fluoruro de plata.

En otra realización, el implante recubierto de fosfato de calcio que contiene plata, se sumerge en la solución homogénea durante aproximadamente 24-48 horas antes de secar, por ejemplo, al aire.

55 En otra realización más, el analgésico se selecciona de uno o más de lo siguiente: anestésicos locales (por ejemplo, bupivacaína), analgésicos narcóticos o no narcóticos: opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol

(levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin); o analgésicos no narcóticos, tales como, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, y fenacetina.

5 En otra realización, el implante antimicrobiano analgésico tiene una distribución de gradiente de concentración de analgésico dentro de su recubrimiento, siendo la concentración de analgésico adyacente a una superficie exterior del recubrimiento más alta que en una superficie interior, donde la concentración de analgésico es más baja.

En otra realización de la invención, el implante antimicrobiano analgésico comprende un analgésico narcótico adyacente a una superficie exterior del recubrimiento y un analgésico no narcótico adyacente a una superficie interior.

10 En otra realización, el perfil de concentración de analgésico tiene al menos dos concentraciones diferentes de analgésico, cada una a diferentes profundidades del recubrimiento.

15 En otro aspecto más, se proporciona un procedimiento para preparar un recubrimiento que eluye un analgésico, comprendiendo el procedimiento: (a) disolver al menos un analgésico en un líquido para formar una solución homogénea, comprendiendo además la solución homogénea un polímero seleccionado del grupo que consiste en: PLA, PLGA, PGA, PCL, equivalentes de los mismos, y/o combinaciones de los mismos y comprendiendo además opcionalmente la solución homogénea una sal o sales de plata, tal como nitrato de plata, fluoruro de plata, cloruro de plata y/o combinaciones de los mismos; (b) sumergir un implante recubierto con fosfato de calcio que contiene plata (estando opcionalmente desprovisto de un analgésico) en la solución homogénea para formar un implante antimicrobiano analgésico; (c) retirar el implante antimicrobiano analgésico, por ejemplo, a una velocidad controlada de aproximadamente 20-30 cm/min; y (d) secar el implante antimicrobiano analgésico, por ejemplo, al aire.

20 En otro aspecto más, se proporciona un procedimiento para preparar un recubrimiento que eluye un analgésico, comprendiendo el procedimiento: (a) disolver al menos un analgésico en un líquido para formar una solución homogénea, comprendiendo además la solución homogénea una solución de fosfato de calcio, en donde la solución contiene uno o más de lo siguiente: fluido corporal simulado (SBF), fluido corporal simulado modificado, una solución de fosfato de calcio que es capaz de formar un recubrimiento de apatita a temperatura ambiente, y una sal de plata tal como nitrato de plata, fluoruro de plata, cloruro de plata y combinaciones de los mismos; (b) sumergir un implante recubierto con fosfato de calcio que contiene plata (estando opcionalmente desprovisto de un analgésico) en la solución homogénea para formar un implante antimicrobiano analgésico; (c) retirar el implante antimicrobiano analgésico, por ejemplo, a una velocidad controlada de aproximadamente 20-30 cm/min; y (d) secar el implante antimicrobiano analgésico, por ejemplo, al aire.

30 Se proporciona una superficie biológicamente activa para un implante, comprendiendo la superficie activa un recubrimiento de película fina de fosfato de calcio sustituido con plata (Ag-CaP) que reduce sustancialmente el riesgo de infección periprotésica en primer lugar y/o que es capaz de erradicar sustancialmente una infección en desarrollo en segundo lugar.

35 Según algunas realizaciones, además del efecto antimicrobiano de la plata en la superficie biológicamente activa, la disolución controlada del recubrimiento de Ag-CaP proporciona simultáneamente una superficie de osteoestimulación para un crecimiento más rápido interno y/o externo del hueso que depende del diseño del implante (por ejemplo, estructura de crecimiento interno). Por lo tanto, la presente invención puede beneficiar al paciente tanto por reducir el potencial de infección como por promover la osteointegración.

40 Se proporciona una fórmula y/o una composición de un recubrimiento de película fina antimicrobiano/antibacteriano y un procedimiento de aplicación del mismo. La composición de este recubrimiento (es decir, el material a granel) comprende fosfato de calcio bifásico (por ejemplo, 70 % de HA y 30 % de β -TCP (β -fosfato tricálcico)). Se pueden incorporar además, plata, fluoruro, y/o carbonato a la estructura del 70 % de HA solos o en cualquier combinación para formar un material de apatita sustituido con plata, fluoruro y/o carbonato. Se debe entender que se pueden emplear también de manera ventajosa otros materiales, tales como proteínas morfogénicas del hueso (BMP), proteínas, bioactivos, antibacterianos, o analgésicos, dentro del recubrimiento o adyacentes al recubrimiento, sin limitación.

50 Dicha biocerámica antimicrobiana se puede preparar utilizando un procedimiento de sol-gel. Aunque el recubrimiento de película fina se aplica preferiblemente a un implante utilizando un método de recubrimiento por inmersión para permitir la penetración profunda en las estructuras porosas de crecimiento interno, se puede aplicar alternativamente como una o más capas utilizando procedimientos posteriores, que incluyen, pero no se limitan a, electro-deposición, pulverización por plasma, bombardeo iónico por magnetrón, sol-gel, pulverización electrostática, y otras técnicas biomiméticas.

Según algunas realizaciones, se proporciona un método para aplicar un recubrimiento antimicrobiano/antibacteriano a una estructura porosa de crecimiento interno.

55 Según algunas realizaciones, se proporciona un recubrimiento de hidroxiapatita que comprende un gradiente, comprendiendo el gradiente concentraciones variables de un agente estimulante óseo a diferentes distancias de una interfaz implante-recubrimiento.

Según algunas realizaciones, se proporciona un recubrimiento de hidroxiapatita que comprende un gradiente, comprendiendo el gradiente concentraciones variables de un agente antimicrobiano/antibacteriano a diferentes distancias de una interfaz implante-recubrimiento.

- 5 Según algunas realizaciones, se proporciona una capa de hidroxiapatita que comprende un gradiente, comprendiendo el gradiente concentraciones variables de uno cualquiera o más de un agente antimicrobiano/antibacteriano, un agente estimulante óseo, un elemento que controla la disolución, un elemento que aumenta la fuerza de unión, una proteína, una proteína morfogénica del hueso, un bioactivo, o un analgésico.

Según algunas realizaciones, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano para un implante que comprende al menos un gradiente de composición variable.

- 10 Por lo tanto, en una realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado para aplicación a la superficie o pluralidad de superficies de un implante médico, que comprende:
- a. más de una capa de recubrimiento que comprende o que consiste esencialmente en un material osteoconductor, y
 - b. un agente antimicrobiano en al menos una de dichas más de una capa de recubrimiento, en donde la
- 15 concentración del agente antimicrobiano es diferente en al menos dos capas de recubrimiento.

Opcionalmente, el material osteoconductor es un material de fosfato de calcio, tal como hidroxiapatita y/o β -fosfato tricálcico.

Al igual que con otras realizaciones de la presente invención, la concentración del agente antimicrobiano es mayor en la capa exterior de recubrimiento que en la capa interior de recubrimiento.

- 20 Opcionalmente, la capa interior de recubrimiento no contiene un agente antimicrobiano.

En una realización, el agente antimicrobiano es o comprende plata, cobre, zinc, o cualquier combinación de los mismos. Si está presente la plata, entonces la concentración máxima de plata dentro del recubrimiento funcionalmente graduado varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, tal como de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

- 25 En una realización, el agente antimicrobiano comprende un antibiótico incluyendo vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, o en adición, el agente antimicrobiano comprende un anti-fúngico incluyendo anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, o cualquier combinación de los mismos. Alternativamente, o en adición, el agente antimicrobiano
- 30 comprende un anti-vírico incluyendo aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, o cualquier combinación de los mismos.

- En algunas realizaciones de la presente invención, además de un agente antimicrobiano, al menos una de las capas del recubrimiento osteoconductor contiene un agente estimulante óseo. Tal agente estimulante óseo puede ser carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (BMP, etc.), un péptido biomimético, o cualquier combinación de los mismos.
- 35

Al igual que en otras realizaciones, la concentración del agente estimulante óseo es diferente en al menos dos capas de recubrimiento.

- En algunas realizaciones, el recubrimiento comprende además un agente analgésico en al menos una capa. Los analgésicos pueden ser o comprender anestésicos locales, tales como bupivacaína (por ejemplo, Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), un analgésico narcótico, tal como los opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin); y/o es o comprende analgésicos no narcóticos, tales como, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno y fenacetina, etc., o cualquier combinación de los mismos.
- 40

- Al igual que con otras realizaciones, la concentración del agente analgésico puede ser diferente en al menos dos capas de recubrimiento.
- 45

Opcionalmente, cuando se utilizan ambos tipos de analgésicos, un analgésico narcótico está en la superficie exterior y un analgésico no narcótico está en la superficie interior.

- En una realización, el analgésico está contenido dentro de una capa que comprende además un polímero seleccionado del grupo que consiste en: PLA, PLGA, PGA, PCL, equivalentes de los mismos, y/o combinaciones de los mismos.
- 50

Según algunas realizaciones, se proporciona un implante que tiene una superficie biológicamente activa personalizada. Por ejemplo, el implante puede estar recubierto con un recubrimiento de gradiente adaptado para

proporcionar menos liberación de iones metálicos a los pacientes que tienen una sensibilidad al metal. En otro ejemplo, el recubrimiento de gradiente se puede optimizar aún más para ser rápidamente absorbido a una velocidad constante o absorbido a diferentes velocidades a lo largo del tiempo, dependiendo de las necesidades del paciente.

5 En una realización, se proporciona un implante médico que comprende al menos una superficie, en donde dicho implante tiene un recubrimiento colocado sobre al menos una parte de dicha al menos una superficie, comprendiendo dicho recubrimiento un material bioactivo y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano varía con la distancia desde una interfaz implante-recubrimiento.

El implante médico tiene un recubrimiento que comprende una serie de capas, y en donde la concentración de agente antimicrobiano es diferente en al menos dos capas de recubrimiento.

10 Además, la concentración de agente antimicrobiano es mayor más lejos de la superficie del implante que más cerca de la superficie.

En una realización, la capa del recubrimiento que es adyacente a la, al menos una superficie del implante, no contiene un agente antimicrobiano.

Opcionalmente, el agente antimicrobiano es o comprende plata, cobre, zinc, o cualquier combinación de los mismos.

15 En una realización, la concentración máxima de plata dentro del recubrimiento varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, o de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso. Como se describe en la presente memoria, el término "tanto por ciento en peso" (% en peso) se refiere al % en peso del recubrimiento, o de una capa de recubrimiento, en lugar de al peso total del implante + recubrimiento.

20 En otras realizaciones, el agente antimicrobiano comprende un antibiótico seleccionado de un grupo que comprende vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, o cualquier combinación de los mismos.

Alternativamente, o en adición, el agente antimicrobiano comprende un anti-fúngico incluyendo anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, o cualquier combinación de los mismos.

25 Alternativamente, o en adición, el agente antimicrobiano comprende un anti-vírico incluyendo aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, o cualquier combinación de los mismos.

30 En algunas realizaciones, el material bioactivo en el recubrimiento es un material estimulante óseo, tal como fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogeno-apatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos.

35 Opcionalmente, el material estimulante óseo contiene calcio, fosfato, carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (BMP, etc.), un péptido biomimético, o cualquier combinación de los mismos.

En una realización de la presente invención, la concentración del material estimulante óseo varía con la distancia desde una interfaz implante-recubrimiento.

En diversas realizaciones de la presente invención, el material estimulante óseo puede ser hidroxiapatita y/o β -fosfato tricálcico.

40 En una realización adicional de la presente invención, el recubrimiento puede comprender además un agente analgésico. Opcionalmente, el agente analgésico comprende uno o más anestésicos locales, tales como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), analgésicos narcóticos, tales como los opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin); y/o uno o más analgésicos no narcóticos, tales como, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., o cualquier combinación de los mismos.

45 Al igual que con otras realizaciones, la concentración del agente analgésico puede variar con la distancia desde una interfaz implante-recubrimiento.

Además, si se utilizan ambos tipos de analgésicos, entonces el analgésico narcótico está preferiblemente en la superficie exterior del recubrimiento y el analgésico no narcótico está en la superficie interior del recubrimiento.

50 La superficie del implante biológicamente activo de la presente invención, puede proporcionar ventajas significativas sobre la técnica anterior. En primer lugar, la superficie del implante puede inhibir generalmente un amplio espectro de actividad bacteriana. En segundo lugar, la superficie del implante puede ser adaptada para erradicar

sustancialmente la actividad bacteriana cuando se desarrolla una infección. En tercer lugar, en algunas realizaciones, la superficie del implante puede promover además el crecimiento interno del hueso más rápido y acelerar la osteointegración.

5 La superficie del implante biológicamente activo, en algunas realizaciones, puede proteger, al menos parcialmente, contra la exposición parcial del implante debido al cizallamiento. Esta es una mejora significativa sobre la técnica anterior, porque previamente porciones del agente antimicrobiano/antibacteriano/reductor de la infección podían ser cizalladas durante la implantación, llevando de este modo a zonas no cubiertas que pueden hacer que el implante esté abierto al ataque bacteriano. La presente invención tiene como objetivo resolver este problema mediante la
10 incorporación de un recubrimiento de HA de gradiente que tiene mejores características de unión, adyacente a una interfaz implante-recubrimiento, mientras que sigue teniendo mejor resistencia a la infección y, en algunas realizaciones, promoviendo la osteointegración.

15 Se proporciona también un método de recubrimiento por inmersión en sol-gel. El método de recubrimiento por inmersión en sol-gel ofrece la ventaja de ser rentable en comparación con la mayor parte de los procedimientos con visibilidad directa, tales como pulverización por plasma, PVD, e IBAD, etc. El recubrimiento por inmersión en sol-gel también es preferible para su uso con estructuras de crecimiento interno debido a su capacidad de llenar los poros.

En una realización de la presente invención, se proporciona un implante médico que tiene al menos una superficie y un recubrimiento sobre la misma, en donde dicho recubrimiento comprende una o más capas y en donde la fuerza de unión en cada interfaz de capas disminuye con la distancia desde una interfaz implante-recubrimiento.

20 En una realización adicional, se proporciona un dispositivo médico que tiene al menos una superficie y un recubrimiento que al menos cubre parcialmente dicha al menos una superficie, en donde el recubrimiento está configurado de tal modo que permite que se pueda controlar la velocidad de elución de cada uno de los agentes dentro del recubrimiento.

25 En una realización adicional más, se proporciona un método para reducir el riesgo o prevenir la infección después de un procedimiento quirúrgico, comprendiendo dicho método la utilización de un implante médico como se describe en la presente memoria durante el procedimiento quirúrgico de tal modo que, al completar el procedimiento quirúrgico, se mantiene el implante *in situ* en el sitio del procedimiento.

Se describe también el uso de un implante como se expone en la presente memoria, para la reducción o prevención de la infección después de un procedimiento quirúrgico.

30 En una realización, el implante es uno que puede ser utilizado durante el trabajo de odontología, ortodoncia, ortopedia etc., y a mayor escala, por ejemplo, para los reemplazos de articulaciones.

Otras áreas de aplicabilidad de la invención serán evidentes a partir de la descripción detallada proporcionada de aquí en adelante. Se debe entender que la descripción detallada y los ejemplos específicos, aunque indican una realización particular de la invención, se destinan a fines de ilustración solamente y no se pretende que limiten el alcance de la invención.

35 **Breve descripción de los dibujos**

Los dibujos adjuntos, que se incorporan y forman parte de la memoria descriptiva, ilustran algunas realizaciones de la presente invención y junto con la descripción escrita sirven para explicar algunos de los principios, características y propiedades de la invención. En los dibujos:

40 La figura 1 es un esquema de un implante convencional de la técnica anterior que tiene propiedades antimicrobianas;

la figura 2 es un esquema de un implante que tiene propiedades antimicrobianas y de fijación mejoradas;

la figura 3 es otra realización de un implante de la presente invención;

la figura 4 es otra realización más de un implante de la presente invención;

la figura 5 es un gráfico de las velocidades controladas de liberación de iones y agente a lo largo del tiempo;

45 la figura 6 es otro gráfico que muestra las velocidades alternativas de liberación de iones y agente a lo largo del tiempo;

la figura 7 es otro gráfico más que muestra las velocidades alternativas de liberación de iones y agente a lo largo del tiempo;

50 la figura 8 demuestra un inconveniente de utilizar un implante convencional de la técnica anterior que tiene propiedades antimicrobianas;

- la figura 9 demuestra una posible ventaja de utilizar un implante de la presente invención;
- la figura 10 muestra los gradientes de la fuerza de unión en un recubrimiento del implante;
- la figura 11 es un esquema de una realización del implante que tiene al menos una capa discontinua;
- 5 la figura 12 es otra vista esquemática de la figura 11, que muestra una realización que tiene al menos una capa discontinua;
- la figura 13 muestra un procedimiento para determinar el efecto antimicrobiano de un agente; y
- la figura 14 es un esquema de una realización ejemplar de la presente invención que utiliza al menos un analgésico.
- La figura 15 es un esquema de una realización adicional del recubrimiento de gradiente de la presente invención.
- 10 La figura 16 es un pequeño aumento de la parte superior del recubrimiento de PLGA que contiene beta-TCP modificado con plata y bupivacaína.
- La figura 17 es un gran aumento de la parte superior del recubrimiento de PLGA que contiene beta-TCP modificado con plata y bupivacaína.
- La figura 18 es un esquema de otra realización de la presente invención.
- La figura 19 es un pequeño aumento de la vista superior de las perlas de PLGA sobre un recubrimiento de PLGA.
- 15 La figura 20 es un gran aumento de la vista superior de las perlas de PLGA sobre un recubrimiento de PLGA.
- La figura 21 es un gran aumento del recubrimiento de PLGA.
- Las figuras 22 (a) y (b) son imágenes por microscopio electrónico de barrido (SEM) de un implante retirado a los 9 días: implante recubierto con fosfato de calcio modificado con nivel bajo de Ag, del conejo # 1A.
- 20 Las figuras 23 (a) y (b) son imágenes por SEM de un implante retirado a los 9 días: implante no recubierto con fosfato de calcio, del conejo # 1A.
- Las figuras 24 (a) y (b) son imágenes por SEM de un implante retirado a los 9 días: implante recubierto con fosfato de calcio modificado con nivel alto de Ag, del conejo # 1B.
- Las figuras 25 (a) y (b) son imágenes por SEM de un implante retirado a los 9 días: implante no recubierto con fosfato de calcio, del conejo # 1B.
- 25 La figura 26 es una retrodispersión de SEM de un S-CP "bajo", de 9 días. (Muestra 4A derecha). Pequeñas regiones de tejido mineralizado (hueso) (flechas) dentro de regiones de la capa porosa. Las líneas discontinuas muestran la posición del hueso hospedante después de la perforación del sitio.
- La figura 27 es una retrodispersión de SEM de un S-CP "alto", de 9 días. (Muestra 5B izquierda). Pequeñas regiones de tejido mineralizado (hueso) (flechas) dentro de regiones de la capa porosa. Las líneas discontinuas muestran la posición del hueso hospedante después de la perforación del sitio.
- 30 La figura 28 es una retrodispersión de SEM de un "control" (sin CP), de 9 días. (Muestra 5B derecha). Pequeñas regiones de tejido mineralizado (hueso) (flechas) dentro de regiones de la capa porosa.
- La figura 29 es una retrodispersión de SEM de un S-CP "bajo", de 16 días. (Muestra 9C derecha). Extenso crecimiento interno del hueso por toda la profundidad de la capa porosa completa. Las líneas discontinuas muestran una frontera inicial del hueso taladrado.
- 35 La figura 30 es una retrodispersión de SEM de un S-CP "alto", de 16 días. (Muestra 8D derecha). Extenso crecimiento interno del hueso por toda la profundidad de la capa porosa completa. Las líneas discontinuas muestran una frontera probable inicial del hueso taladrado.
- La figura 31 es una retrodispersión de SEM de un "control" (sin CP), de 16 días. (Muestra 2C izquierda). Crecimiento interno del hueso por toda la profundidad del recubrimiento poroso: difícil de identificar la frontera inicial del hueso taladrado.
- 40 Las figuras 32 (a) y (b) muestran un implante "control" Ti6Al4V con recubrimiento poroso sinterizado de 9 días - (a) y (b) Muestra 5B derecha - las áreas teñidas de color verde azulado son hueso (el viejo y el formado de nuevo). Debido al espesor de la sección, algo de hueso no muestra el efecto de la tinción y aparece gris. Una pequeña cantidad de tejido fibroso está presente cerca de la interfaz en algunas regiones (flecha).
- 45

Las figuras 33 (a) y (b) muestran el implante Ti6A14V con recubrimiento poroso sinterizado de 9 días con una sobre-capa de S-CP "bajo" - (a) Muestra 8A izquierda, (b) muestra 4A derecha - En (b), la extensión de la pérdida de hueso original debida a la perforación (y posiblemente algo de muerte regresiva del hueso) es evidente por las trabéculas truncadas.

5 Las figuras 34 (a) y (b) muestran el implante Ti6A14V con recubrimiento poroso sinterizado de 9 días con una sobre-capa de S-CP "alto" - (a) y (b) Muestra 8B izquierda - tanto la imagen de gran aumento como la de pequeño aumento muestran la extensión de pérdida ósea debida a la preparación (perforación) del sitio y, posiblemente, a la posterior muerte regresiva (línea discontinua en (b)). Sin embargo, se alcanzó un ajuste a presión adecuado que permite la formación temprana de hueso dentro de la zona de interfaz y en la capa porosa (flecha).

10 Las figuras 35 (a) y (b) muestran el implante "control" Ti6A14V con recubrimiento poroso sinterizado de 16 días - (a) y (b) Muestra 2C izquierda - formación de hueso nuevo y crecimiento interno extensos por toda la capa porosa (zonas teñidas de verde azulado).

Las figuras 36 (a) y (b) muestran el implante Ti6A14V con recubrimiento poroso sinterizado de 16 días con una sobre-capa de S-CP "bajo" - (a) y (b) Muestra 9C derecha - formación de hueso nuevo y crecimiento interno extensos. [Se observan en (a) artefactos para incrustación de la muestra (burbujas de aire)].

15 Las figuras 37 (a) y (b) muestran el implante Ti6A14V con recubrimiento poroso sinterizado de 16 días con una sobre-capa de S-CP "alto" - (a) y (b) Muestra 8D derecha - Buen crecimiento interno del hueso por toda la longitud del implante.

La figura 38 muestra la actividad antimicrobiana, medida por reducción logarítmica, frente al *S. aureus*.

20 Descripción detallada de las realizaciones

La siguiente descripción de la realización o realizaciones representadas, es meramente a título de ejemplo y de ningún modo pretende limitar la invención, su aplicación o usos.

Con respecto a los dibujos adjuntos, la figura 1 representa un implante recubierto (900) de la técnica anterior. Se aplica normalmente un recubrimiento de hidroxiapatita (920) a un sustrato de implante (910) y se sinteriza sobre él de una manera convencional. Dicho recubrimiento puede comprender una capa (912) de mezcla de hidroxiapatita y un aditivo de plata para un efecto antimicrobiano. El aditivo de plata no se incorpora de forma homogénea a la estructura de red cristalina de la hidroxiapatita (HA).

Con respecto a las figuras 2-4, se proporciona un implante (5) que tiene un sustrato de implante (10) que tiene un recubrimiento (20) con un gradiente de composición. El gradiente está compuesto generalmente de al menos dos porciones que tienen una composición química/material diferente. El gradiente puede estar configurado para aumentar la fuerza de unión del recubrimiento más próximo a una interfaz implante-recubrimiento, o el gradiente puede estar configurado de tal manera que un agente reductor de la infección en el recubrimiento (20) sea más prevalente sobre una superficie exterior (18) que sobre una superficie interior (12, 14). Como un ejemplo, el recubrimiento (20) puede ser un recubrimiento de hidroxiapatita antimicrobiano. El sustrato de implante (10) puede estar compuesto de numerosos materiales biocompatibles. Como ejemplos, el sustrato de implante (10) se puede seleccionar de un material biocompatible conocido en la técnica tal como cobalto, cromo, zirconio, titanio, acero inoxidable, cerámica, PEEK, poliuretano, etc. Los expertos se darán cuenta de que se pueden utilizar otros materiales de sustrato adecuados, sin limitación.

El recubrimiento (20) comprende una primera capa (12) que tiene una primera composición y al menos otra segunda capa (14) que tiene una segunda composición. En algunas realizaciones, la primera capa (12) puede estar formada con una composición más compatible con el material del sustrato de implante (10) para mejores características de unión y resistencia al cizallamiento/deslaminación durante el ajuste a presión. Por ejemplo, la primera capa (12) puede estar compuesta de hidroxiapatita sustancialmente pura. Alternativamente, en otras realizaciones, la primera capa (12) puede estar formada con una composición que tiene un contenido más alto de agentes estimulantes óseos que la segunda capa (14). Tales agentes estimulantes óseos pueden ser uno cualquiera o más de fluoruro, calcio, proteínas morfogénicas del hueso, proteínas, rellenos del vacío óseo, materiales absorbibles, y bioactivos, pero sin limitarse a ellos.

Es deseable proveer la segunda capa (14) de una composición que tenga más agentes reductores de la infección que la primera capa (12) porque el mayor riesgo de infección se produce generalmente dentro de las primeras semanas después de la operación quirúrgica. Al hacer esto, el recubrimiento (20) proporciona una estratégica "liberación en el tiempo" de un agente antibacteriano para proporcionar el mayor efecto anti-infección durante la remodelación ósea inicial. Dichos agentes reductores de la infección se pueden seleccionar de uno cualquiera o más de los siguientes: cobre, zinc, plata, oro, otros metales que tengan efectos antimicrobianos. Se debe entender que también se pueden utilizar otros materiales.

55 Las adiciones de carbonatos u otros materiales controladores de la disolución se pueden hacer a cada capa en cantidades predeterminadas para controlar la velocidad de descomposición secuencial de la capa de HA (20) con el

tiempo. Por ejemplo, puede ser deseable dejar que la capa exterior (14) se absorba y se deteriore rápidamente, permitiendo de este modo una liberación de choque de iones plata adyacente a la interfaz ósea para combatir e inhibir la infección durante los días más críticos después de la operación. La capa interior (12) puede estar provista de un bajo contenido de carbonato para lograr una liberación más lenta, menos drástica de los iones plata *in vivo* con fines de mantenimiento y de prevención de la infección durante el período menos crítico después de la recuperación post-operatoria inicial. Por otra parte, la capa interior (12) puede estar provista de más aditivos para fomentar el crecimiento óseo que una capa exterior (14), ya que puede haber algo de retraso en la nueva formación de hueso después de la cirugía.

En algunas realizaciones, el recubrimiento (20) proporciona ambos modos de controlar selectivamente la liberación de iones a lo largo del tiempo para combatir la infección. El recubrimiento (20) también puede controlar selectivamente la exposición y la liberación de agentes estimulantes óseos a lo largo del tiempo para mejorar la fijación biológica y el crecimiento interno. Además, el recubrimiento (20) puede proporcionar una capa de sacrificio de un recubrimiento antimicrobiano a fin de asegurar que el implante completo permanece recubierto, incluso si algo de recubrimiento se cizalla durante la implantación. Por lo tanto, el recubrimiento (20) puede hacer que se produzcan crecimiento interno/crecimiento externo/fijación biológica del hueso completos, sin la amenaza de infección.

En referencia ahora a las figuras 3 y 4, se proporciona un implante (15) que tiene el sustrato (10) provisto con el recubrimiento antimicrobiano (20) que comprende al menos tres capas (12, 14, 16, 18). Cada capa (12, 14, 16, 18) puede estar compuesta de diferentes composiciones, o las capas puede estar formadas con composiciones alternas. En algunas realizaciones, cada capa (12, 14, 16, 18) tiene una cantidad de un agente antimicrobiano y/o antibacteriano que es eficaz en la protección contra la infección o que de otra manera mata las bacterias que se han formado durante o después de la implantación quirúrgica. Además, cada capa (12, 14, 16, 18) puede estar provista de un nivel óptimo de contenido de agentes estimulantes óseos.

Cada capa (12, 14, 16, 18) del recubrimiento antimicrobiano (20) se puede aplicar a cualquier porción del sustrato del implante (10). El sustrato (10) puede ser un material de núcleo, o el sustrato (10) puede ser una estructura de crecimiento interno separada, de material similar o diferente unido a un material de núcleo. Tal estructura de crecimiento interno puede ser una cualquiera o más de, pero sin limitarse a, una estructura porosa, perlas sinterizadas, partículas sinterizadas de forma no esférica, estructuras de espuma reticulada metálica, malla metálica de fibra, pulverización por plasma poroso, etc.

La manera en la que se aplican las capas (12, 14, 16, 18) al sustrato, puede variar. Algunos ejemplos de métodos de aplicación aceptables son la inmersión en caliente, electro-deposición, pulverización por plasma, bombardeo iónico por magnetrón, sol-gel, pulverización electrostática, y técnicas biomiméticas de precipitación de la solución a baja temperatura. Se apreciará que los métodos de aplicación se pueden alternar entre las capas del recubrimiento de gradiente de la presente invención. Por ejemplo, se puede utilizar un procedimiento de inmersión en sol-gel para aplicar la primera capa interior (12), se puede utilizar electro-deposición para aplicar la segunda capa (14), y se puede utilizar pulverización por plasma para aplicar la tercera capa (16). Se apreciará también que se puede incorporar cualquier número de capas (12, 14, 16, 18) al recubrimiento (20) con el fin de proporcionar la liberación óptima de los agentes antimicrobianos y estimulantes de la formación ósea.

El gradiente de concentración del recubrimiento (20) se puede conseguir mediante la aplicación secuencial de diferentes soluciones al sustrato (10) para formar capas individuales (12, 14, 16, 18), correspondiendo cada capa a una sola aplicación de la solución, teniendo al menos dos de las capas (12, 14, 16, 18) concentraciones diferentes de uno cualquiera o más de un agente estimulante óseo, un agente reductor de la infección, un catalizador para la liberación controlada de los agentes, u otro material tal como una proteína, BMP, bioactivo, antibiótico o analgésico. Por ejemplo, el contenido de plata o zinc puede ser más alto en una capa exterior (18) que en una capa interior (12), en donde el contenido medio de plata o de zinc cambia gradualmente de concentración en cualquiera de las capas intermedias (14, 16) entre ellas. Asimismo, el contenido de proteína o de carbonato en una capa exterior (18) puede ser mayor que o menor que en una capa interior (12). Adicionalmente, si se desea, el contenido de fluoruro puede aumentar gradualmente desde una capa exterior (18) hasta una capa interior (12).

Con referencia ahora a las figuras 5-7, la velocidad de liberación predeterminada de los iones reductores de la infección a lo largo del tiempo se puede controlar de manera ventajosa para evitar la sobre-exposición de los iones a un paciente, a la vez que se sigue proporcionando la máxima protección contra la infección. Dicha velocidad de liberación predeterminada se puede optimizar utilizando una simple experimentación para proporcionar la mayor eficacia en la prevención de la infección sin comprometer el crecimiento interno ni la liberación de iones a largo plazo. La velocidad de liberación predeterminada de los agentes osteoinductores se puede diseñar además de manera que se intensifique varios días después de la cirugía, cuando el riesgo de infección puede ser reducido en relación con el período postoperatorio inmediato.

Volviendo a la figura 5, se puede observar que la velocidad inicial de liberación de iones para el agente antimicrobiano (22) es mayor que la velocidad mínima inicial de liberación de iones (32) necesaria para proporcionar suficientes propiedades anti-infección. Por ejemplo, el identificador numérico (22) puede representar la velocidad de liberación de los iones plata de la capa exterior (18) del recubrimiento de HA (20), y el identificador numérico (32) puede representar la velocidad de liberación de iones plata mínima inicial, necesaria para matar efectivamente las

bacterias, reducir la infección y/o prevenir una infección futura. La velocidad inicial de liberación de iones para el agente antimicrobiano (22) puede ser alta, como se muestra, para proporcionar de este modo una "liberación de choque" para matar cualquier bacteria existente durante e inmediatamente después de la operación quirúrgica. La velocidad inicial de liberación de iones para el agente antimicrobiano (22) puede disminuir después con el tiempo hasta una velocidad de liberación de iones (24) más baja, más segura, para el mantenimiento de la prevención de la infección y para evitar que se formen nuevas bacterias. Es preferible que la velocidad más baja de liberación de iones (24) del recubrimiento (20) siga siendo mayor que o igual que la velocidad mínima de liberación de iones (32, 34) necesaria para mantener un riesgo reducido de infección, al menos durante un período de tiempo después de la operación quirúrgica. Esta velocidad mínima de liberación de iones (32, 34) se puede determinar encontrando el valor más grande de la concentración mínima inhibitoria (MIC) para un grupo de bacterias para las que el paciente está en riesgo de exposición durante una operación quirúrgica particular. La MIC se define generalmente en la presente memoria como la concentración más baja de un agente antimicrobiano que inhibirá el crecimiento visible de un microorganismo particular después de incubación durante una noche. La concentración de un agente antimicrobiano que puede estar presente en una o más capas (12, 14, 16, 18) del recubrimiento de gradiente (20, 80, 120, 2000) de la presente invención, es preferiblemente mayor que la MIC más grande para su contrapartida bacteriana. Se prefiere también que la velocidad de liberación (22, 24) permanezca por debajo de los niveles de toxicidad humana (54) para asegurar que un paciente no está sobreexposición a iones de metales pesados u otros agentes antibacterianos. Las operaciones quirúrgicas tienen lugar en diferentes localizaciones geográficas del mundo que tienen diferentes grupos de bacterias que causan la infección postoperatoria, y, por lo tanto, los tipos y niveles de los agentes antimicrobianos dentro del recubrimiento de gradiente (20) pueden variar en consecuencia.

Se debe entender que todas las velocidades de liberación, se pueden controlar en general alterando el gradiente de concentración en el recubrimiento de HA (20). El periodo de liberación de iones se puede acortar por medio de: (1) acelerar la degradación de HA utilizando un carbonato u otro catalizador de la disolución; (2) disminuir el espesor de las capas (12, 14, 16, 18) en el recubrimiento (20); (3) reducir el número de capas (12, 14, 16, 18) dentro del recubrimiento (20); y/o (4) aumentar el cambio en la concentración de los agentes entre capas de tal manera que la liberación del agente disminuya poco después de la liberación inicial de choque (22).

En adición a los antimicrobianos, se pueden proporcionar agentes promotores de formación ósea, tales como fluoruro y calcio. El número de referencia (42) indica una velocidad inicial de liberación de un agente estimulante óseo que promueve la osteointegración. Esta velocidad inicial de liberación (42) puede ser alta o baja, dependiendo de las necesidades individuales del paciente. En la realización ilustrada en la figura 5, la velocidad de liberación de un agente estimulante óseo aumenta desde la velocidad inicial (42) hasta una velocidad de mantenimiento (44), momento en el que se estabiliza para promover la osteointegración a un nivel constante.

Las figuras 6 y 7 muestran velocidades de liberación alternativas para los aditivos de recubrimiento más preferidos, a lo largo del tiempo. La figura 6 muestra una realización donde los agentes promotores de formación ósea se liberan inicialmente a una velocidad alta (42), que aumenta a velocidad más alta (46) y después, disminuye y se estabiliza a la velocidad de mantenimiento (44). La figura 7 muestra otra realización en la que la velocidad de liberación de un agente promotor de formación ósea (42, 44) es siempre mayor que la velocidad de liberación de los agentes antimicrobianos (22, 24). Por ejemplo, una capa exterior (18) de un recubrimiento de gradiente (20) puede proporcionar inicialmente una velocidad de liberación de choque de agentes estimulantes óseos con fluoruro (42) que es mayor que la velocidad inicial de liberación de los agentes antimicrobianos con iones plata (22). Como se ha mencionado antes, es preferible que la velocidad de liberación más baja de los agentes anti-infección (22, 24) siga siendo mayor que o igual que la velocidad de liberación mínima (32, 34) suficiente para reducir el riesgo de infección. Se debe entender que otras sustancias aparte de los agentes promotores óseos, agentes antimicrobianos, y/o agentes antibacterianos, pueden estar presentes en una cualquiera de las capas (12, 14, 16, 18) del recubrimiento de HA (20). Por lo tanto, se prevé que se puedan utilizar velocidades de liberación controlables adicionales.

Con respecto a la figura 8, los recubrimientos de la técnica anterior tales como los mostrados en la figura 1, pueden ser vulnerables al cizallamiento de un sustrato de implante cuando se implantan en una estructura ósea (por ejemplo, un vástago femoral implantado en un canal femoral preparado) porque el aditivo de plata puede disminuir la fuerza de unión de la capa (912). Un hueso (950) está preparado para formar una superficie ósea (952) adecuada para un ajuste por arañado (scratch-fit) con el implante (900). Normalmente, para la fijación sin cemento, la superficie ósea (952) se dimensiona a fin de proporcionar un ajuste por presión de interferencia con el implante (100) para proporcionar la estabilización inicial. El implante (900) generalmente consiste en un sustrato de núcleo (960) y un único recubrimiento de composición (962), tal como un recubrimiento de hidroxiapatita con un aditivo de plata. Cuando se inserta el implante (900) en el hueso (950), el recubrimiento (962) del implante es susceptible al cizallamiento. El cizallamiento es desventajoso porque si se separa algo de material (966) de recubrimiento (962) del sustrato de núcleo (960), puede dejar una porción (964) del sustrato de núcleo (960) expuesta y más susceptible a la infección. Además, cualquier porción (964) del sustrato de núcleo (960) que se deja sin recubrimiento (962) puede presentar un crecimiento interno del hueso reducido debido a la falta de hidroxiapatita en la porción (964).

Volviendo a la figura 9, se muestra que un implante recubierto (100) que tiene un recubrimiento de gradiente (80) tiene mejores características antimicrobianas y de osteointegración que los implantes de la técnica anterior que utilizan recubrimientos convencionales. El recubrimiento de gradiente (80) que se muestra en la figura 9 se aplica a

un sustrato de implante (82) del implante (100) y comprende al menos dos capas (84, 88) que por lo general están formadas de diferentes composiciones. En algunas realizaciones, una capa exterior (88) tiene un contenido de metal más alto que al menos una capa interior (84). En otras realizaciones, sin embargo, la, al menos una capa interior (84) puede presentar una cantidad igual o mayor de metal que la capa exterior (88). El metal se puede seleccionar de uno o más entre plata, zinc, cobre, u otros metales conocidos que tienen efectos antimicrobianos. Por otra parte, se pueden utilizar antibióticos, tales como vancomicina y/o penicilina.

La, al menos una capa interior (84) puede estar libre de metal o puede comprender un metal diferente al de la capa exterior (88). Por ejemplo, la, al menos una capa interior (84) puede comprender una baja concentración de zinc, mientras que la capa exterior (88) puede comprender una concentración inferior, igual, o superior de otro metal, tal como plata. Alternativamente, la capa exterior (88) puede comprender una primera concentración de zinc y plata, mientras que la, al menos una capa interior (84) puede presentar una segunda concentración de plata y/o cobre. Son posibles diferentes configuraciones del recubrimiento de gradiente (80) y los expertos en la técnica son capaces de modificar fácilmente los aditivos y las composiciones de cada capa (12, 14, 16, 18, 84, 88) del recubrimiento de gradiente (20, 80) para satisfacer las necesidades de un paciente, de modo individual. Se debe entender también que al menos una capa interior (84) puede comprender cualquier número de capas, cada una de las cuales puede tener composiciones y/o aditivos similares o diferentes.

La, al menos una capa interior (84) y/o la capa exterior (88) pueden comprender además al menos un agente estimulante óseo, tal como fluoruro o calcio. La concentración del agente estimulante óseo en la, al menos una capa interior (84) puede ser mayor que, igual a, o menor que, la de la capa exterior (88). Sin embargo, es preferible que la, al menos una capa interior (84) tenga una mayor concentración de agente estimulante óseo que la capa exterior (88).

La capa exterior (88) se puede utilizar de manera ventajosa como una capa protectora para permitir que al menos una o más capas interiores reductoras de la infección (84) permanezcan unidas al sustrato del implante (82) después de la implantación. Por ejemplo, un implante recubierto (100) se puede ajustar a presión en una superficie ósea preparada (52) de un hueso (50) para proporcionar la estabilización inicial. El ajuste a presión normalmente se consigue impactando el implante (100) de manera que forme un ajuste de interferencia con la superficie ósea preparada (52). A menudo, debido a que la superficie ósea preparada (52) está dimensionada muy próximamente con el implante, o ligeramente más pequeña que el implante, hay una posibilidad de que al menos algo de material de recubrimiento (87) pueda ser cizallado o desplazado de la capa exterior (88) formando de este modo una zona deficiente en capa exterior (83) de capa exterior muy fina o sin capa exterior (88). Un aspecto único de la presente invención es que debido a que el recubrimiento se forma como un recubrimiento de gradiente (80), la, al menos una zona deficiente de la capa exterior (83) todavía está protegida por al menos una capa interior subyacente (84) que tiene propiedades resistentes a la infección y/o características de mayor fuerza de unión. Cualquier material desplazado (87) puede servir como una "barrera" para evitar que las bacterias entren en la interfaz hueso-implante (52) y/o para favorecer la fijación local.

Otro aspecto único de la presente invención es que la capa interior (84) se puede formular con una composición que tiene mejores características de unión con un sustrato de implante (82). El uso de la capa más exterior (88) como una capa antimicrobiana protectora de "primera defensa" y la, al menos una capa interior (84) como una capa antimicrobiana de reserva, permite un cierto margen para el cizallamiento durante la implantación, a la vez que se mantiene todavía una cobertura del cien por cien del sustrato del implante (82) con las propiedades antimicrobianas necesarias para matar y prevenir la formación de bacterias. A este respecto, el recubrimiento de gradiente (80) puede comprender un gradiente de fuerza de unión, de tal manera que la composición de recubrimiento aumenta gradualmente en fuerza de unión desde la superficie más exterior (88) hasta el sustrato del implante (82), en donde la mayor fuerza de unión se consigue preferiblemente en la interfaz recubrimiento-sustrato (117, figura 10). Este gradiente de fuerza de unión se puede conseguir mediante la adición de sustratos a la, al menos una capa interior (84) que sean más compatibles con el material del sustrato del implante (110). La adición de tales sustratos se puede controlar independientemente de los agentes antimicrobianos, agentes estimulantes óseos, y/o catalizadores de disolución expuestos en la presente memoria. Alternativamente, los materiales que se sabe que tienen buenas características de unión con implantes, tal como la HA pura, se pueden utilizar en la capa (112) más adyacente al sustrato del implante (110).

La figura 10 ilustra cuatro posibles ejemplos de gradientes de fuerza de unión. Como se muestra, la fuerza de unión media del recubrimiento de gradiente (20, 80, 120) puede aumentar en general, con la profundidad del recubrimiento. Esto permite que pueda tener lugar algo de cizallamiento del recubrimiento externo sin exponer el sustrato del implante (110). Por ejemplo, la fuerza de unión de la composición de recubrimiento cerca de una superficie exterior (115) de un recubrimiento de gradiente (120) puede ser menor que en la interfaz implante-recubrimiento (117) de un sustrato o estructura de crecimiento interno (110). En otras palabras, las capas (112) y (114) pueden comprender una composición que tiene mayores características de unión con el material del sustrato (110) que las capas (116) y (118), con el fin de optimizar la unión en la interfaz implante-recubrimiento (117). Como se ha descrito en detalle anteriormente, las capas interiores (112, 114) pueden ser configuradas con una concentración más alta de agentes estimulantes óseos que las capas (116, 118) para mejor osteointegración con el sustrato del implante o estructura de crecimiento interno (110). Las capas exteriores (116, 118) pueden estar

provistas de una concentración más alta de antimicrobianos productores de iones tales como plata, zinc, o elementos a base de cobre.

5 Con referencia ahora a las figuras 11 y 12, cualquier capa (1002, 1004, 1006, 1008) dentro de un recubrimiento antimicrobiano de gradiente con multicapas (2000) puede incluir porciones de capa discontinuas (1007). Por ejemplo, una capa exterior (1008) del recubrimiento (2000) puede comprender un recubrimiento discontinuo "veteado" formado de porciones de capas (1007). Estas porciones de capas (1007) pueden estar colocadas estratégicamente dentro del recubrimiento (2000) de tal manera que las zonas de inhibición (1003) para cada una de las porciones de capas (1007) se solapan (1005). Al hacer esto, se puede reducir la cantidad de agentes antimicrobianos y/o antibacterianos utilizados en el recubrimiento (2000), reduciendo de este modo al mínimo la exposición del paciente, a la vez que se sigue manteniendo una protección adecuada contra la infección. La provisión de porciones de capas (1007) puede servir además para aumentar la textura/rugosidad de la superficie del recubrimiento (2000).

Síntesis

15 El recubrimiento de gradiente biocerámico antimicrobiano, se puede preparar utilizando un procedimiento de sol-gel. Se han preparado al menos tres concentraciones de plata y se han evaluado para su uso, con el fin de determinar el contenido mínimo preferido de plata para cualquiera de las capas (12, 14, 16, 18). Cada concentración de plata se calculó basándose en la relación Ag/Ca, que puede ser 0,1, 0,01, o 0,001. Se eligieron otros contenidos de plata para cubrir un amplio intervalo de concentraciones de plata con el fin de determinar el contenido mínimo de plata en el recubrimiento para tener un efecto antibacteriano suficiente, pero no tan alto como para inhibir o matar las células del tejido, tales como los osteoblastos. El intervalo óptimo de concentración de plata se ha determinado sobre la base de los resultados tanto *in vitro* como *in vivo*. Para ensayar la eficacia antimicrobiana de una concentración de plata dada, se ensayaron un peso equivalente (0,05 g) de cinco polvos, teniendo cada polvo una concentración de plata diferente, en un ensayo de concentración mínima bactericida (MBC) contra la bacteria *Staphylococcus aureus*. Los resultados demostraron que todos los polvos que contienen plata eran al menos algo activos en la destrucción y prevención de las bacterias. Los polvos que tienen una concentración equivalente de plata alcanzaron una MBC similar.

25 Con respecto a la tabla 1, la concentración de plata de las muestras 2 y 4 era aproximadamente veinte veces mayor que la concentración de plata de las muestras 1 y 3. Esto dio lugar a una MBC aproximadamente cuatro veces mayor para las muestras 2 y 4 que la MBC de las muestras 1 y 3. En todos los casos, los polvos que tienen una concentración de plata mayor que o igual que aproximadamente 0,1 %, se consideraron capaces de matar al *S. aureus* a 105 ufc/mL.

Tabla 1.

Muestra	Cantidad de polvo	Concentración de plata	MBC ($\mu\text{g/mL}$)
1	0,05 g	0,1 % Ag	6250
2	0,05 g	2,2 % Ag	1653
3	0,05 g	< 0,1 % Ag	6250
4	0,05 g	1,9 % Ag	1653
5	0,05 g	0 % Ag (HA sola)	N/A

35 La figura 13 ilustra el procedimiento utilizado en el ensayo de los polvos de muestra. Se añaden las bacterias a cada pocillo por fila. Se suspenden en caldo de cultivo diluciones de la muestra decrecientes al doble. La bandeja se incubó durante la noche. Las muestras de cada pocillo se colocan sobre placas de agar. Las muestras se incuban de nuevo durante la noche. Se identifica la MBC para cada muestra.

40 Preferiblemente, la relación Ca/P se mantiene a 1,60 para preparar fosfato de calcio bifásico (BCP) con HA al 70 % y β -TCP al 30 %. Se debe entender, sin embargo, que esta relación se puede variar para obtener diferentes composiciones bifásicas de HA/ β -TCP. El β -TCP es generalmente deseable durante el proceso inicial de cicatrización del hueso, ya que proporciona iones calcio que aceleran el crecimiento interno del hueso.

45 Además de la plata, se puede incorporar también fluoruro en la composición de HA para crear iones fluoruro/fluór, que se sabe que promueven favorablemente la mineralización y la osteointegración más rápida. El fluoruro se puede introducir en un recubrimiento solo de tal manera que el recubrimiento tenga un gradiente de concentración de sólo fluoruro, o el fluoruro se puede introducir en un recubrimiento en combinación con otros elementos y agentes descritos en esta memoria. Se puede calcular una concentración adecuada de fluoruro basada en la relación F/PO_4^{3-} que es 0,2. Por otra parte, se puede añadir un grupo de función carbonato a la estructura de HA, estando diseñado

preferiblemente el grupo de función carbonato para desestabilizar estratégicamente y degradar la estructura de HA de tal manera que se liberen de manera óptima los iones Ag, Ca, y F. A este respecto, el grupo de función carbonato sirve generalmente como un mecanismo para controlar la velocidad de liberación de los iones Ag, Ca, y F *in vivo*. El contenido de carbonato se puede calcular en base a la relación de $\text{CO}_3^{2-}/\text{PO}_4^{3-}$, que es 1; sin embargo, este contenido puede variar.

En una realización particular, las etapas del método implicado en la síntesis del recubrimiento de película fina antimicrobiano incluyen generalmente en primer lugar disolver nitrato de calcio y nitrato de plata en agua desionizada destilada para formar una primera solución (DDH_2O). A continuación, se disuelve dihidrogenofosfato de amonio en la primera solución (DDH_2O) para formar una segunda solución. Se disuelve entonces posteriormente la cantidad apropiada de fluoruro de amonio y de carbonato de amonio en otra solución de dihidrogenofosfato de amonio para formar una tercera solución. Se utiliza hidróxido de amonio concentrado para aumentar los niveles de pH de ambas soluciones, la segunda y la tercera, a aproximadamente 11. La segunda solución a base de nitrato de calcio se añade lentamente a la tercera solución a base de dihidrogenofosfato de amonio con agitación vigorosa. La solución sol-gel se agita durante 24 horas y después se deja envejecer a temperatura ambiente durante 2 días. Esta solución envejecida se puede aplicar entonces a un implante a través de un recubrimiento por inmersión de película fina o se puede preparar para uso en un polvo antimicrobiano.

Recubrimiento por inmersión

Preferiblemente, los implantes que utilizan el recubrimiento antimicrobiano se sumergen en la solución sol-gel y después se retiran gradualmente verticalmente a una velocidad controlada. En una realización, la velocidad de retirada es de aproximadamente 30 cm/min; sin embargo, se debe tener en cuenta que esta velocidad puede ser aumentada o disminuida para proporcionar el espesor deseado. Además de por ajuste de la velocidad de retirada, el espesor del recubrimiento se puede controlar también por variación de la viscosidad total de la solución sol-gel. Aunque puede ser necesario un número cualquiera de inmersiones, se ha demostrado que un total de 3-4 inmersiones producen un espesor de recubrimiento preferido de aproximadamente 1-2 μm .

Tratamiento por calor

El recubrimiento de película fina puede ser sinterizado a un implante utilizando un horno de vacío, un horno mufla de aire, o cualquier otro dispositivo equivalente para la sinterización, conocido en la técnica. Preferiblemente, se mantiene una temperatura de aproximadamente 400-800 °C durante aproximadamente 10-30 minutos, aunque pueden ser necesarios otras temperaturas y tiempos dependiendo de la composición del recubrimiento y de su espesor. Después de la sinterización, se enfría el horno a temperatura ambiente. La cristalinidad y/o la composición del recubrimiento, que afecta a la velocidad de resorción, se puede controlar variando la temperatura de sinterización. Por ejemplo, una temperatura de sinterización más baja generalmente da como resultado un recubrimiento más degradable, y el fosfato de calcio bifásico sólo puede ser desarrollado a temperaturas por encima de aproximadamente 750 °C.

Hay muchas realizaciones diferentes que pueden ser practicadas con la presente invención.

En una realización, se proporciona un recubrimiento de película fina antibacteriano aplicado a un implante por medio de un polvo biocerámico antimicrobiano. Para producir dicho polvo biocerámico antimicrobiano, se seca una solución sol-gel envejecida, a aproximadamente 90 °C durante aproximadamente 48 horas y después se sinteriza entre aproximadamente 400-800 °C durante aproximadamente 1-2 horas. La sustancia resultante después de la sinterización puede ser molida entonces en polvo y tamizada y clasificada por tamaño para diferentes aplicaciones. En algunos casos, los polvos más gruesos se pueden utilizar para preparar soportes de materiales biocerámicos antibacterianos a granel, densos, o soportes porosos. En otros casos, los polvos más finos se pueden usar de manera ventajosa como polvos de alimentación para recubrimientos de HA rociados con plasma. El polvo biocerámico antimicrobiano puede tener muchos usos valiosos y puede tomar muchas formas.

En otra realización, se proporciona un recubrimiento para un implante médico configurado para reducir la infección y promover la fijación biológica, comprendiendo el recubrimiento antimicrobiano un gradiente. Dicho gradiente puede comprender, por ejemplo, un cambio en la composición o una variación en el contenido de al menos una sustancia con respecto a la profundidad del recubrimiento. En un caso particular, el recubrimiento antimicrobiano puede proporcionar una liberación inicial de choque del agente antimicrobiano en una interfaz hueso-recubrimiento por tener una concentración más alta de aditivo de plata en una porción exterior del recubrimiento.

En otro caso, el recubrimiento antimicrobiano puede proporcionar una liberación controlada predeterminada de fluoruro a lo largo del tiempo, con el fin de promover de forma óptima el crecimiento interno del hueso y la fijación biológica.

En otro caso más, el recubrimiento antimicrobiano puede proporcionar un nivel de liberación de iones, preventivo, sostenido, que es mayor que o igual que el nivel mínimo necesario para tener un efecto antibacteriano eficaz.

En otra realización más, se proporciona un recubrimiento para un implante que tiene un gradiente de concentración de reductores del dolor o analgésicos. El gradiente puede estar configurado para una liberación inicial de choque de

un reductor del dolor o analgésico, seguida por una liberación lenta de los reductores de dolor o analgésicos, aunque la velocidad de liberación real puede variar para hacer frente a las necesidades de un paciente individual o de un subconjunto de población de pacientes. Dicho gradiente de un elemento reductor del dolor dentro de un recubrimiento puede estar presente solo o en combinación con otros gradientes, elementos o agentes descritos en esta memoria. Los reductores del dolor o analgésicos pueden ser cualquiera conocido en la técnica, tales como los opioides y/o los fármacos anti-inflamatorios no esteroideos (los AINE).

La siguiente lista de realizaciones de la invención se debe considerar como la divulgación de diversas características, cuyas características se puede considerar que son específicas de la realización particular bajo la que se exponen, o que se pueden combinar con las demás características diferentes listadas en otras realizaciones. Por lo tanto, solamente porque una característica se expone en una realización particular, el uso de esa característica no se limita necesariamente a esa realización.

Realización 1

En una realización de la presente invención, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano que tiene fosfato de calcio y una distribución de gradiente de contenido de al menos un metal, tal como plata, zinc, cobre, en el recubrimiento. El contenido de al menos un metal, es alto en la superficie exterior del recubrimiento y bajo en la superficie interior. Este recubrimiento de fosfato de calcio (CaP) con gradiente de metal se puede conseguir sumergiendo el implante de modo secuencial en diferentes soluciones sol-gel, teniendo cada solución una concentración de metal de diferente gradiente. El recubrimiento de fosfato de calcio con gradiente de metal puede incluir fosfato de calcio de una única fase, tal como HA, y/o puede incluir también múltiples fases de fosfato de calcio, tal como fosfatos de calcio bifásicos. La ventaja de utilizar un procedimiento de sol-gel es que el recubrimiento se puede aplicar a una estructura porosa de crecimiento interno sin dejar ninguna porción sin recubrir. Aunque se prefiere al menos un procedimiento sol-gel, se pueden utilizar otros procedimientos primarios o posteriores conocidos en la técnica.

Realización 2

En otra realización, un sustrato metálico, tal como plata, zinc, cobre, etc., y fosfato de calcio, tal como HA, TCP, Ag-CaP, etc., se combinan para formar un recubrimiento antimicrobiano de composite que comprende varias capas. El recubrimiento de composite se puede aplicar a un implante mediante el uso de un procedimiento de pulverización por plasma, aunque se pueden usar otros procedimientos descritos en esta memoria. El sustrato metálico puede estar en la forma de un polvo que se puede mezclar junto con polvos de fosfato de calcio y se pueden pulverizar conjuntamente sobre una superficie de implante simultáneamente. Alternativamente, los polvos de sustrato metálico y de fosfato de calcio se pueden aplicar individualmente, capa por capa, a una superficie del implante. El orden en el que se aplica cada capa puede estar predeterminado para ofrecer la mejor solución para las necesidades de un paciente individual. El gradiente en el recubrimiento pulverizado por plasma se puede llevar a cabo añadiendo los polvos del sustrato metálico y los polvos de fosfato de calcio a una tolva a diferentes velocidades para obtener un contenido metálico de gradiente en el recubrimiento final. Alternativamente, los implantes se pueden someter a varios procedimientos separados de pulverización por plasma, utilizando cada procedimiento una composición diferente de los polvos pre-mezclados de metal y de fosfato de calcio.

Realización 3

En otra realización más, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano de fosfato de calcio, teniendo el recubrimiento al menos un metal, tal como cobre, plata, zinc, etc. El recubrimiento antimicrobiano comprende, además, un perfil de gradiente de degradación. En otras palabras, una capa exterior del recubrimiento puede tener una velocidad de disolución más rápida que una capa interior del recubrimiento. Dicho perfil de velocidad de disolución se puede emplear para forzar a una porción exterior del recubrimiento a disolverse más rápidamente, creando de este modo una liberación de choque de un agente antimicrobiano. Para alcanzar un perfil de degradación de gradiente, una capa exterior podría utilizar un fosfato de calcio más degradable, mientras que la capa de superficie interior podría utilizar un fosfato de calcio más estable. Debido a que se pueden usar múltiples fases (o capas) de fosfatos de calcio en el recubrimiento, algunos fosfatos de calcio utilizados pueden tener o no un metal en sus composiciones. Del mismo modo, algunos fosfatos de calcio utilizados en las capas del recubrimiento pueden tener o no elementos osteoinductores. Sin embargo, es preferible que al menos una fase de fosfato de calcio tenga un metal tal como plata, con el fin de proporcionar la función antibacteriana necesaria para combatir la infección. Es aún más preferible que al menos un agente estimulante óseo esté incluido dentro de al menos una de las capas del recubrimiento para promover la fijación biológica. Aunque es preferible que una porción exterior del recubrimiento se reabsorba rápidamente, el recubrimiento puede estar configurado alternativamente para reabsorberse lentamente al inicio y después rápidamente. Esto se puede conseguir proporcionando una capa interior con más carbonato que una capa exterior.

Realización 4

En otra realización más, se proporciona un implante recubierto que tiene una superficie exterior con un metal o iones metálicos adsorbidos. La superficie exterior está configurada para aumentar la liberación de iones metálicos en la

interfaz hueso-implante inmediatamente después de la implantación para evitar infecciones y matar cualquier bacteria residente. El recubrimiento exterior enriquecido con iones metálicos sobre el implante se puede formar sumergiendo en primer lugar el implante en fosfato de calcio para formar una o más capas. Las una o más capas pueden comprender o no un metal, tal como plata, zinc, o cobre, como se ha indicado anteriormente y también pueden comprender o no un agente estimulante óseo o un catalizador de disolución. El implante recubierto se sumerge después finalmente en una solución metálica soluble, tal como nitrato de plata o fluoruro de plata, para adsorber los iones metálicos sobre la superficie exterior del implante recubierto y aumentar la concentración de metal en la superficie exterior del implante recubierto. En una realización particular, se puede utilizar de manera ventajosa una solución de plata soluble para formar una capa de superficie exterior que tiene un aumento de concentración de iones plata en la superficie exterior del recubrimiento. Alternativamente, se puede utilizar una solución de metal insoluble para proporcionar una superficie exterior de metal en el recubrimiento. En este último caso, un implante recubierto de fosfato de calcio se sumerge primero en la solución de metal insoluble. Una vez que la solución de metal insoluble es absorbida sobre la superficie exterior del implante recubierto, se puede retirar entonces el implante de la solución de metal insoluble y se puede exponer a la luz. La exposición a la luz reduce los iones metálicos absorbidos en la superficie exterior de metal.

Realización 5

En otra realización más, el recubrimiento antimicrobiano de gradiente con multicapas, puede incluir una o más porciones de capa discontinuas. Por ejemplo, una capa exterior del recubrimiento antimicrobiano de gradiente con multicapas puede comprender un recubrimiento discontinuo "veteado" formado de porciones de capas. Estas porciones de capas pueden estar colocadas estratégicamente dentro del recubrimiento antimicrobiano de gradiente con multicapas de tal manera que las zonas de inhibición para cada una de las porciones de capas se solapan. Al hacer esto, se puede reducir la cantidad de agentes antimicrobianos y/o antibacterianos utilizados en el recubrimiento antimicrobiano de gradiente de multicapas, reduciendo de este modo al mínimo la exposición del paciente, a la vez que se sigue manteniendo una protección adecuada contra la infección. La provisión de porciones de capas puede servir además para aumentar la textura/rugosidad de la superficie del recubrimiento antimicrobiano de gradiente con múltiples capas.

Realización 6

En otra realización, se proporciona un recubrimiento que tiene un gradiente de concentración de analgésico. El recubrimiento comprende preferiblemente fosfato de calcio (CaP); sin embargo, se pueden emplear igualmente otros materiales de recubrimiento básicos conocidos en la técnica. La concentración de analgésico es preferiblemente más alta en una porción de superficie exterior del recubrimiento que en una porción interior del recubrimiento, con el fin de: (1) proporcionar la máxima cantidad de alivio a un paciente inmediatamente después de la operación quirúrgica; y después (2) mantener una dosis segura más baja, para proporcionar alivio a largo plazo.

Dicho recubrimiento de CaP de gradiente de analgésico se puede formar utilizando varias técnicas de recubrimiento. Sin embargo, para implantes de superficie porosa, es preferible un procedimiento de recubrimiento sin visibilidad directa. Los ejemplos de tales procedimientos de recubrimiento sin visibilidad directa incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento por inmersión en sol-gel, electrodeposición, electroforesis, métodos biomiméticos, y/o combinaciones de los mismos. Por ejemplo, el gradiente de concentración de analgésico se puede formar aplicando en primer lugar una capa de fosfato cálcico puro en película fina a una superficie de un implante para formar un implante recubierto. Esta capa se puede aplicar utilizando un método de recubrimiento por inmersión en sol-gel y después se puede endurecer por sinterización a una temperatura elevada para conseguir una fuerza de unión suficiente en la interfaz recubrimiento/implante. El implante recubierto puede ser sumergido después en una primera solución que contiene tanto fosfato de calcio como una primera concentración de al menos un agente analgésico.

La primera solución puede ser solución de fluido corporal simulado (SBF), solución SBF modificada, o cualquier solución que pueda ser capaz de formar un recubrimiento de apatita sobre la superficie de un implante. Con el fin de acelerar el proceso de deposición del recubrimiento de la primera solución, es preferible una temperatura elevada (por ejemplo, de sinterización); sin embargo, es importante que la temperatura elevada no sea tan alta como para desnaturalizar el, al menos un agente analgésico. Si se desea, este procedimiento se puede repetir para una segunda, tercera, y cuarta soluciones adicionales que tienen otras concentraciones del, al menos un agente analgésico, para formar un recubrimiento que tiene un gradiente de concentración del, al menos un agente analgésico, extendiéndose el gradiente en una dirección perpendicular a la superficie del implante. Se debe entender que pueden estar presentes otros aditivos dentro del recubrimiento, estando los aditivos en concentraciones uniformes o de gradiente a lo largo de la profundidad del recubrimiento. Los aditivos pueden incluir agentes antimicrobianos, agentes promotores de formación ósea, antibióticos, esteroides, antiinflamatorios, antiespasmódicos, bioactivos (por ejemplo, BMP, bifosfonatos), hemostáticos, o cualquier otro agente descrito en esta memoria.

Los analgésicos descritos en la presente memoria pueden ser o anestésicos locales, o analgésicos de naturaleza narcótica o no narcótica. Un ejemplo de un anestésico local es el anestésico local bupivacaína (por ejemplo, Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine). Algunos ejemplos de analgésicos narcóticos que se pueden utilizar de manera ventajosa son los opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno

(Darvon), hidrocodona (Vicodin), pentazocina (Talwin) y/o combinaciones de los mismos. Algunos ejemplos de analgésicos no narcóticos que se pueden utilizar de manera ventajosa son el ácido acetilsalicílico (aspirina), ibuprofeno, fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, y combinaciones de los mismos. Los analgésicos pueden ser tópicos y pueden incluir geles que contienen ibuprofeno o diclofenaco, capsaicina, lidocaína, antiinflamatorios, y esteroides, sin limitación.

Se debe apreciar que se pueden utilizar otros analgésicos de manera ventajosa ya sea solos o en combinación, siempre que se eviten las reacciones adversas de la combinación. Los ejemplos de analgésicos adecuados pueden incluir, pero no se limitan a, alcaloides naturales del opio, tales como morfina, opio, hidromorfona, nicomorfina, oxycodona, dihidrocodeína, diamorfina, papaveretum, combinaciones de morfina, combinaciones de dihidrocodeína, combinaciones de codeína excluyendo los psicolépticos, y combinaciones de codeína con psicolépticos; derivados de fenilpiperidina incluyendo cetobemidona, petidina, fentanilo, petidina, combinaciones excluyendo los psicolépticos, petidina y combinaciones con psicolépticos; derivados de difenilpropilamina tales como dextromoramide, piritramida, dextropropoxifeno, bectramida, combinaciones de metadona excluyendo los psicolépticos, combinaciones de dextropropoxifeno excluyendo los psicolépticos; combinaciones de dextropropoxifeno con psicolépticos; derivados de benzomorfanos, tales como pentazocina y fenazocina y combinaciones de los mismos; derivados de oripavina tales como buprenorfina; derivados de morfina, tales como butorfanol y nalbufina; opioides en combinación con antiespasmódicos tales como morfina y antiespasmódicos, cetobemidona y antiespasmódicos, petidina y antiespasmódicos, hidromorfona y antiespasmódicos, y combinaciones de los mismos; otros opioides tales como tilidina, tramadol, dezocina, combinaciones de tramadol, y combinaciones de los mismos; otros analgésicos y antipiréticos incluyendo el ácido salicílico y derivados tales como ácido acetilsalicílico, aloxiprina, salicilato de colina, salicilato de sodio, salicilamida, salsalato, etenzamida, salicilato de morfina, dipirocetilo, benorilato, diflunisal, salicilato de potasio, guacetisal, carbasalato de calcio, salicilato de imidazol, y combinaciones de los mismos; pirazonas tales como fenazona, metamizol, aminofenazona, propifenazona, nifenazona, y combinaciones de los mismos; anilidas, tales como paracetamol, fenacetina, bucetina, propacetamol, y combinaciones de los mismos; otros analgésicos y antipiréticos tales como rimazolium, glafenina, floctafenina, viminol, nefopam, flupirtina, ziconotida; y derivados de corticosteroides tal como flumedroxona y combinaciones de los mismos.

Uno cualquiera o más de los analgésicos mencionados anteriormente se podría utilizar en el recubrimiento de gradiente. Los analgésicos pueden variar de concentración en una dirección que se extiende perpendicularmente a la superficie del implante. Si se van a utilizar juntos analgésicos narcóticos y analgésicos no narcóticos, es preferible que los analgésicos narcóticos se utilicen en porciones exteriores del recubrimiento y los analgésicos no narcóticos se utilicen en porciones interiores del recubrimiento. Aunque generalmente se reconoce que los analgésicos no narcóticos son eficaces para el alivio del dolor esquelético debido a la inflamación (tal como artritis), sus propiedades analgésicas no son ni mucho menos tan fuertes como las de los analgésicos narcóticos, tales como la morfina y opioides sintéticos. Debido a que el dolor experimentado por un paciente es más severo justo después de un reemplazo total de una articulación u otra operación quirúrgica que implique el implante de un dispositivo, se puede proporcionar un analgésico más fuerte, tal como morfina, en una superficie exterior del recubrimiento, reduciendo preferiblemente la concentración del analgésico más fuerte desde una superficie exterior del recubrimiento, hasta que se aproxima a la interfaz recubrimiento/implante. Al hacer esto, un paciente puede ser menos susceptible a la adicción, y está esencialmente "deshabituado" de la alta dosis inicial que se requiere después de la operación, pero que no es necesaria durante la recuperación a largo plazo.

A medida que el proceso de consolidación continúa, el dolor experimentado por un paciente se hace menos agudo y/o menos evidente. Por lo tanto, el recubrimiento de gradiente puede emplear analgésicos más débiles en las porciones interiores del recubrimiento de gradiente. Estos analgésicos más débiles se pueden proporcionar en la forma de un gradiente - generalmente aumentando la concentración desde una porción exterior del recubrimiento hacia la interfaz recubrimiento/implante.

Otra razón para proporcionar analgésicos narcóticos principalmente en las porciones exteriores del recubrimiento de gradiente, es porque los fármacos narcóticos podrían evitar la aglutinación de las plaquetas, que puede inhibir o retrasar el proceso normal de consolidación ósea y la osteointegración. Debido a que las porciones interiores del recubrimiento están más próximas a la superficie del implante y/o a la estructura de crecimiento interno, es por lo tanto deseable, proveer a estas porciones de recubrimiento, o con analgésicos no narcóticos o con dosis muy bajas de analgésicos narcóticos para evitar interferencias con la aglutinación de plaquetas.

Es posible que haya cierto solapamiento entre los gradientes de agentes analgésicos. Los gradientes pueden ser escalonados y pueden variar en la dosis a fin de proporcionar transiciones suaves y controladas en un plan de tratamiento del dolor predefinido, diseñado para un paciente individual o para un subconjunto de la población. El plan de tratamiento del dolor predefinido podría estar incluido, por ejemplo, como parte de la prescripción de un implante.

Si se van a utilizar analgésicos narcóticos y no narcóticos juntos en el recubrimiento, el implante se puede recubrir en primer lugar con un fosfato de calcio (CaP) puro de la manera descrita anteriormente para obtener unas buenas características de fuerza de unión del implante, cohesión, y crecimiento interno. El implante recubierto se puede sumergir después en una primera solución que contiene fosfato de calcio, una primera concentración de un analgésico no narcótico, y una primera concentración de un analgésico narcótico. La primera solución se puede

aplicar en cualquier forma descrita en esta memoria. El implante recubierto dos veces se puede sumergir entonces en una segunda solución que contiene fosfato de calcio, una segunda concentración de un analgésico no narcótico, y una segunda concentración de un analgésico narcótico.

5 Como se ha indicado antes, es preferible que la segunda concentración de un analgésico narcótico sea más alta que la primera concentración de un analgésico narcótico. A la inversa, es preferible que la segunda concentración de un analgésico no narcótico sea más baja que la primera concentración de un analgésico no narcótico. Este proceso se puede realizar de forma iterativa para producir graduaciones cada vez más finas dentro del recubrimiento.

10 Se debe entender que pueden estar presentes dentro del recubrimiento otros aditivos, estando estos aditivos en la forma de una concentración uniforme o de gradiente a lo largo de toda la profundidad del recubrimiento. Los aditivos pueden incluir agentes antimicrobianos, agentes de promoción ósea, antibióticos, esteroides, antiinflamatorios, antiespasmódicos, bioactivos (por ejemplo, BMP, bifosfonatos), hemostáticos, o cualquier otro agente expuesto aquí.

Realización 7

15 En otra realización, se proporciona un recubrimiento de gradiente recubriendo en primer lugar un implante o estructura de crecimiento interno con fosfato de calcio utilizando cualquiera de las técnicas mencionadas antes. Como se ha indicado previamente en la presente memoria, es preferible una capa de película fina de fosfato cálcico puro en la interfaz recubrimiento/implante para mejorar la fuerza de unión del recubrimiento de gradiente. El implante recubierto una vez, se sumerge entonces en una primera solución de polímero biodegradable que contiene una primera concentración de al menos un agente analgésico.

20 La solución de polímero se prepara disolviendo en primer lugar al menos un polímero biodegradable y/o biocompatible, tal como PCL, PLGA, PLLA, PGA, etc., o combinaciones de los mismos, en un disolvente y añadiendo después una cantidad previamente medida del, al menos un agente analgésico. Una vez que se ha sumergido el implante en la primera solución de polímero biodegradable, se deja que se seque al aire. Con el fin de agilizar y facilitar la evaporación de disolvente de la primera solución de polímero biodegradable, se puede utilizar de manera ventajosa un tratamiento al vacío a temperatura ambiente. El polímero o polímeros dentro del recubrimiento
25 sirven como vehículo para el, al menos un analgésico, en el recubrimiento formado. Si se desea, las segunda, tercera, y cuarta, etc. soluciones adicionales de polímeros se pueden proporcionar posteriormente, teniendo cada solución de polímero una concentración diferente del, al menos un agente analgésico y formando otra capa dentro del recubrimiento de gradiente. Se debe entender que pueden estar presentes múltiples agentes analgésicos y vehículos adecuados, aparte de los polímeros, dentro de cada solución sin separarse del alcance de la invención.

30 La patente de Estados Unidos N° 5.567.431, expedida el 22 de octubre de 1996, da a conocer un antibiótico dispersado uniformemente en una matriz de ácido poli-láctico amorfo.

35 Como se ha mencionado antes, también pueden estar presentes múltiples aditivos dentro del recubrimiento, siendo proporcionados los aditivos en una concentración uniforme o de gradiente a lo largo de toda la profundidad del recubrimiento. Los aditivos pueden incluir agentes antimicrobianos, agentes de promoción ósea, antibióticos, esteroides, antiinflamatorios, antiespasmódicos, bioactivos (por ejemplo, BMP, bifosfonatos), hemostáticos, o cualquier otro agente expuesto aquí.

Realización 8

40 En otra realización más, se proporciona un recubrimiento para un implante, teniendo el recubrimiento una primera capa adyacente a la superficie del implante. La primera capa incluye una película fina de fosfato de calcio (CaP) que tiene una primera concentración baja de un agente antimicrobiano. Aunque esta primera capa puede contener también aditivos adicionales, tales como analgésicos, bioactivos, o agentes estimulantes óseos, es preferible que sólo esté presente una pequeña cantidad de un agente antimicrobiano, con el fin de proporcionar la cohesión y fuerza de unión óptimas con el material de sustrato del implante sin sinterización. A continuación, se proporciona una segunda capa sobre la primera capa, comprendiendo la segunda capa preferiblemente un fosfato de calcio biomimético, una segunda concentración de un agente antimicrobiano ligeramente más alta que la primera capa, un bioactivo (por ejemplo, BMP), y un agente no narcótico para el alivio del dolor y/o reducción de la inflamación a largo plazo. Por último, se proporciona una tercera capa exterior sobre la segunda capa, comprendiendo la tercera capa exterior un fosfato de calcio biomimético, una concentración de un agente antimicrobiano incluso más alta que la primera y segunda capas (para la resistencia inmediata a la infección post-operatoria), una concentración similar o menor de un bioactivo (por ejemplo, BMP) que la segunda capa, y un agente narcótico (por ejemplo, un opioide) para el alivio inmediato del dolor, altamente eficaz.

Realización 9

55 Volviendo a la figura 14, se proporciona todavía otra realización. El número de identificación (1010) representa un implante o estructura de crecimiento interno, formado a partir de un material de sustrato, tal como titanio, aleación de titanio, cobalto-cromo, circonio, acero inoxidable, o cualquier otro metal biocompatible conocido en la técnica. Se aplica un recubrimiento de gradiente (1020) al implante (1010), el recubrimiento de gradiente (1020) tiene una primera capa interior de película fina (1012) de hidroxiapatita pura. Debido a que esta capa (1012) está

5 generalmente libre de aditivos que puedan reducir las características de fuerza de unión con respecto al material del implante (1010), se puede considerar como una "base" para el recubrimiento de gradiente (1020). La primera capa (1012) puede ser sinterizada al implante (1010) por los métodos convencionales de cocción de cerámica. Se proporciona también una segunda capa (1014), conteniendo la capa preferiblemente una concentración sustancial de un agente estimulante óseo, tal como fluoruro, un analgésico no narcótico, tal como aspirina, y una dosis baja de un bioactivo (por ejemplo, BMP o bifosfonato). La segunda capa puede ser cocida o no cocida a la primera capa, pero preferiblemente no se cuece con el fin de mantener las propiedades vírgenes de los aditivos.

10 Se puede proporcionar además una tercera capa (1016), la tercera capa (1016) tiene, por ejemplo, una concentración moderada de un agente antimicrobiano, tal como plata, zinc, o cobre, una dosis más baja de un analgésico no narcótico que la segunda capa (1014), una concentración más alta de un agente estimulante óseo que la segunda capa (1014), y una dosis baja de un analgésico narcótico. Al igual que la segunda capa (1014), la tercera capa (1016) se puede aplicar por métodos distintos a la cocción de cerámica. Una cuarta capa (1018) puede ser por ejemplo, un recubrimiento con vehículo a base de polímero y puede comprender un nivel más alto de un antimicrobiano que la tercera capa (1016), una dosis o concentración más alta de un analgésico narcótico que la
15 tercera capa (1016), y una dosis más baja de un agente estimulante óseo que ambas capas, la segunda (1014) y la tercera (1016).

Recubrimientos antimicrobianos funcionalmente graduados

Realización 10

20 Según una décima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, y en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 11

25 Según una decimoprimerá realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento tiene una concentración más alta de dicho agente antimicrobiano que una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

30 Realización 12

35 Según una decimosegunda realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento no contiene un agente antimicrobiano.

Realización 13

40 Según una decimotercera realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano se puede seleccionar de cualquiera entre plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino, y sus combinaciones.

Realización 14

45 Según una decimocuarta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el agente antimicrobiano se puede seleccionar de plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino, y combinaciones de los mismos, y en donde la concentración máxima de
50 plata dentro del recubrimiento funcionalmente graduado está generalmente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 15

5 Se describe también en esta memoria un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano es un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilina, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 16

10 Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano es un antifúngico tal como anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.

Realización 17

20 Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano es un antivirico tal como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y combinaciones de los mismos.

Realización 18

25 Según una decimotava realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un material estimulante óseo, en donde dicho material estimulante óseo se puede seleccionar de cualquiera de calcio, fosfato, carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (BMP, etc.), un péptido biomimético, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, mezclas de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, y combinaciones de los mismos, y en donde la concentración de dicho material estimulante óseo puede ser diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 19

35 Según una decimonovena realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente analgésico tal como un anestésico local, tal como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), un narcótico, un opioide, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), pentazocina (Talwin), un agente no narcótico, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, y combinaciones de los mismos.

Realización 20

45 Según una vigésima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente analgésico, y en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 21

55 Según una vigésima primera realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la

concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento comprende un agente analgésico narcótico y una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento comprende un agente analgésico no narcótico.

5 Realización 22

Según una vigésima segunda realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde dicho agente antimicrobiano comprende una especie de plata incluyendo, pero sin limitarse a: una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes distintos de sulfadiazina, y combinaciones de los mismos.

Realización 23

15 Según una vigésima tercera realización, se proporciona, un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el material osteoconductor se puede seleccionar de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones.

Realización 24

30 Según una vigésima cuarta realización, se proporciona, un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración del agente antimicrobiano es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas.

Realización 25

35 Según una vigésima quinta realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfato tricálcico anhidro, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos; y en donde una capa interior de dichas múltiples capas no contiene un agente antimicrobiano.

Realización 26

50 Según una vigésima sexta realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfato tricálcico anhidro, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y

combinaciones de los mismos; y en donde la concentración del agente antimicrobiano es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano se selecciona preferiblemente de plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino, y combinación de los mismos.

5 Realización 27

Según una vigésima séptima realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde el agente osteoconductor se puede seleccionar de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfato tricálcico anhidro, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos; en donde la concentración del agente antimicrobiano es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente antimicrobiano se selecciona preferiblemente de plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino, y combinaciones de los mismos, y en donde la concentración máxima de plata dentro del recubrimiento funcionalmente graduado varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente varía entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 28

Se describe también aquí un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el agente antimicrobiano es un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 29

Se describe también aquí un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el agente antimicrobiano es un anti-fúngico seleccionado de anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.

Realización 30

Se describe también aquí un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el agente antimicrobiano es un antivírico tal como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y combinaciones de los mismos.

Realización 31

Según una trigésima primera realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde al menos una de dichas múltiples capas contiene un agente estimulante óseo, tal como carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, y combinaciones de los mismos.

Realización 32

Según una trigésima segunda realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado,

comprende múltiples capas de un material osteoconductor, un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas; en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde la concentración del agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas.

5

Realización 33

Según una trigésima tercera realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de las múltiples capas contiene un agente analgésico tal como un analgésico narcótico, un opioide, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), pentazocina (Talwin), un analgésico no narcótico, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., y combinaciones de los mismos.

10

15

Realización 34

Según una trigésima cuarta realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde al menos una de dichas múltiples capas contiene un agente analgésico, y en donde la concentración del agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas.

20

Realización 35

Según una trigésima quinta realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde una capa exterior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico narcótico, y en donde una capa interior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico no narcótico.

25

30

Realización 36

Según una trigésima sexta realización, se proporciona un recubrimiento antimicrobiano funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado, comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente antimicrobiano dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde dicho agente antimicrobiano comprende una especie de plata incluyendo, pero sin limitarse a, una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, y combinaciones de los mismos.

35

40

Recubrimientos estimulantes óseos funcionalmente graduados

Realización 37

Según una trigésima séptima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, y en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

45

Realización 38

Según una trigésima octava realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento tiene una concentración más alta de dicho agente estimulante óseo que una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

50

Realización 39

Según una trigésima novena realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento no contiene un agente estimulante óseo.

Realización 40

Según una cuadragésima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente estimulante óseo se puede seleccionar de un carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos.

Realización 41

Según una cuadragésima primera realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el agente estimulante óseo se puede seleccionar de carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano, tal como plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, y platino, y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración máxima del agente antimicrobiano dentro del recubrimiento funcionalmente graduado puede estar generalmente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 42

Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 43

Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-fúngico, tal como anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.

Realización 44

Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-vírico tal como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y sus combinaciones.

Realización 45

Según una cuadragésima quinta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano, tal como plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, y platino, o

combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 46

5 Según una cuadragésima sexta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente analgésico que puede ser un anestésico local, tal como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), un narcótico, tal como un opioide, morfina, codeína, oxycodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), pentazocina (Talwin); o un no narcótico, tal como ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, y combinaciones de los mismos.

Realización 47

15 Según una cuadragésima séptima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente analgésico, y en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 48

25 Según una cuadragésima octava realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento comprende un agente analgésico narcótico y una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento comprende un agente analgésico no narcótico.

Realización 49

30 Según una cuadragésima novena realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente estimulante óseo, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento; y en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una especie de plata incluyendo, pero sin limitarse a: sales de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes distintos de sulfadiazina, y combinaciones de los mismos.

Realización 50

40 Según una quincuagésima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el material osteoconductor, se puede seleccionar opcionalmente de uno cualquiera o más de fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones.

Realización 51

55 Según una quincuagésima primera realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración del agente estimulante óseo es mayor en una capa exterior de

dichas múltiples capas que la concentración del agente estimulante óseo en una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 52

5 Según una quincuagésima segunda realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor, se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones; y en donde una capa interior de dichas múltiples capas no contiene un agente estimulante óseo.

15 Realización 53

Según una quincuagésima tercera realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una concentración de un agente antimicrobiano tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas.

Realización 54

35 Según una quincuagésima cuarta realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones; en donde la concentración del agente estimulante óseo es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que en una capa interior de dichas múltiples capas, en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración máxima del agente antimicrobiano dentro de cualquiera de dichas múltiples capas del recubrimiento funcionalmente graduado varía generalmente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

55 Realización 55

Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y

en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomicina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 56

- 5 Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-fúngico tal como anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.
- 10

Realización 57

- 15 Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-vírico como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y sus combinaciones.

Realización 58

- 20 Según una quincuagésima octava realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el agente estimulante óseo se selecciona de carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos.
- 25

Realización 59

- 30 Según una quincuagésima novena realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde al menos una de dichas múltiples capas contiene un agente antimicrobiano, y en donde la concentración del agente antimicrobiano es diferente para al menos dos de dichas múltiples capas.

Realización 60

- 35 Según una sexagésima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; y en donde al menos una de dichas múltiples capas contiene un agente analgésico que se puede seleccionar de anestésicos locales, tales como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), analgésicos narcóticos, opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin), analgésicos no narcóticos, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., y combinaciones de los mismos.
- 40

Realización 61

- 45 Según una sexagésima primera realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; en donde al menos una de las múltiples capas contiene un agente analgésico; y, en donde la concentración del agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas.
- 50

Realización 62

Según una sexagésima segunda realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de

dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico narcótico, y una capa interior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico no narcótico.

Realización 63

- 5 Según una sexagésima tercera realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente estimulante óseo dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una especie de plata en al menos una de dichas múltiples capas, incluyendo dicha especie de plata, pero sin limitarse a ellos, una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, y combinaciones de los mismos.

Recubrimientos analgésicos funcionalmente graduados

15 Realización 64

Según una sexagésima cuarta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico y en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

20 Realización 65

- Según una sexagésima quinta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento tiene una concentración más alta de dicho agente analgésico que una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 66

- 30 Según una sexagésima sexta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico dispuesto dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento no contiene un agente analgésico.

Realización 67

- 35 Según una sexagésima séptima realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el agente analgésico se puede seleccionar de un anestésico local, tal como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), un analgésico narcótico tal como un opiode, morfina, codeína, oxycodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin), un analgésico no narcótico, tal como ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., y combinaciones de los mismos.

Realización 68

- 45 Según una sexagésima octava realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el agente analgésico se puede seleccionar de un analgésico narcótico tal como un opiode, morfina, codeína, oxycodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin), un analgésico no narcótico, tal como ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., y combinaciones de los mismos; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano, tal como plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, y el platino, y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración máxima del agente antimicrobiano dentro del recubrimiento funcionalmente graduado puede estar generalmente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 69

5 Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 70

10 Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-fúngico, tal como anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.

Realización 71

20 Se describe también aquí un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-vírico, tal como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y combinaciones de los mismos .

Realización 72

25 Según una septuagésima segunda realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano, tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizadores distintos de sulfadiazina, y combinaciones de los mismos, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel , cobalto, cadmio, y platino, o combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

35 Realización 73

40 Según una septuagésima tercera realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente estimulante óseo seleccionado de carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos.

Realización 74

45 Según una septuagésima cuarta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde al menos una de dichas múltiples capas de recubrimiento contiene un agente estimulante óseo, y en donde la concentración de dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 75

55 Según una septuagésima quinta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de

recubrimiento, y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas de recubrimiento comprende una concentración más alta de un agente estimulante óseo que una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 76

- 5 Según una septuagésima sexta realización, se proporciona un implante médico que tiene una o más superficies, que comprende un recubrimiento funcionalmente graduado dispuesto sobre las mismas, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de recubrimiento y un agente analgésico, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una especie de plata incluyendo, pero
10 no sin limitarse a: sales de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes distintos de sulfadiazina, y combinaciones de los mismos.

Realización 77

- 15 Según una septuagésima séptima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, y en donde el material osteoconductor, se puede seleccionar opcionalmente de uno cualquiera o más de fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato
20 tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos,
25 boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones.

Realización 78

- Según una septuagésima octava realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas
30 múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente analgésico en una capa interior de dichas múltiples capas de recubrimiento.

Realización 79

- 35 Según una septuagésima novena realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos,
40 fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos; y, en donde una capa interior de dichas múltiples capas no contiene un agente
45 analgésico.

Realización 80

- Según una octogésima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples
50 capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas de recubrimiento, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite,
55 fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una

concentración de un agente antimicrobiano tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas.

Realización 81

Según una octogésima primera realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, en donde el material osteoconductor se puede seleccionar del grupo de fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y combinaciones de los mismos; en donde la concentración del agente analgésico es mayor en una capa exterior de dichas múltiples capas que en una capa interior de dichas múltiples capas, en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino y combinaciones de los mismos; y, en donde la concentración máxima del agente antimicrobiano dentro de cualquiera de dichas múltiples capas del recubrimiento funcionalmente graduado generalmente varía entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 82

Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un antibiótico tal como vancomicina, gentamicina, penicilinas, cefalosporinas, aminoglucósidos, macrólidos, clindamicina, tetraciclinas, cloranfenicol, espectinomina, antibióticos polipeptídicos, fluoroquinolonas, y combinaciones de los mismos.

Realización 83

Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-fúngico, tal como anfotericina B, nistatina, anfotericina B liposomal, flucitosina, y combinaciones de los mismos.

Realización 84

Se describe también aquí un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas, y en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un anti-vírico, tal como aciclovir, ganciclovir, idoxuridina, amantadina, interferones, azidotimidina, y sus combinaciones.

Realización 85

Según una octogésima quinta realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente estimulante óseo seleccionado de carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos; en donde la concentración de

dicho agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; y, en donde la concentración de uno o ambos, el agente analgésico y el agente estimulante óseo, puede ser mayor dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas que en una capa interior de dichas múltiples capas.

Realización 86

- 5 Según una octogésima sexta realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; en donde al menos una de dichas múltiples capas contiene un agente antimicrobiano, en donde la concentración del agente antimicrobiano es diferente para al menos dos de dichas múltiples capas; y, en donde la concentración del agente antimicrobiano puede ser mayor dentro de una capa exterior de dichas múltiples capas que la concentración del agente antimicrobiano en una capa interior de dichas múltiples capas.

Realización 87

- 15 Según una octogésima séptima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; en donde el agente analgésico se puede seleccionar de los anestésicos locales, tales como bupivacaína (por ejemplo Marcain, Marcaine, Sensorcaine y Vivacaine), analgésicos narcóticos, opioides, morfina, codeína, oxicodona (Percodan), levorfanol (levodromoran), propoxifeno (Darvon), y pentazocina (Talwin), analgésicos no narcóticos, ácido acetilsalicílico (aspirina), fenilbutazona (Butazolidina), indometacina (Indocin), acetaminofeno, fenacetina, etc., y combinaciones de los mismos; en donde al menos una de las múltiples capas contiene un agente estimulante óseo que se puede seleccionar de un carbonato, fluoruro, silicio, magnesio, estroncio, vanadio, litio, un factor de crecimiento (por ejemplo, BMP), un péptido biomimético, un bioactivo, y combinaciones de los mismos; en donde el recubrimiento funcionalmente graduado comprende además un agente antimicrobiano, tal como una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, plata, cobre, zinc, manganeso, oro, hierro, níquel, cobalto, cadmio, platino y combinaciones de los mismos; y en donde la concentración máxima del agente antimicrobiano dentro de cualquiera de dichas múltiples capas del recubrimiento funcionalmente graduado puede variar generalmente entre aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso, y más preferiblemente entre aproximadamente 0,5 a aproximadamente 3 por ciento en peso.

Realización 88

- 35 Según una octogésima octava realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; en donde al menos una de las múltiples capas contiene un agente estimulante óseo; y, en donde la concentración de cualquier agente estimulante óseo es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas.

40 Realización 89

- Según una octogésima novena realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; y en donde una capa exterior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico narcótico, y una capa interior de dichas múltiples capas comprende un agente analgésico no narcótico.

Realización 90

- 50 Según una nonagésima realización, se proporciona un recubrimiento funcionalmente graduado aplicado a una o más superficies de un implante médico, en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende múltiples capas de un material osteoconductor y un agente analgésico dispuesto dentro de al menos una de dichas múltiples capas, en donde la concentración de dicho agente analgésico es diferente en al menos dos de dichas múltiples capas; y en donde dicho recubrimiento funcionalmente graduado comprende además una especie de plata en al menos una de dichas múltiples capas, incluyendo dicha especie de plata, pero sin limitarse a una sal de plata, nitrato de plata, perclorato de plata, acetato de plata, tetrafluoroborato de plata, trifoliato de plata, fluoruro de plata, óxido de plata, hidróxido de plata, otras especies "oxo" de plata, sulfadiazina de plata, mezclas de plata con otros ligandos estabilizantes, y combinaciones de los mismos.

Aunque sólo se han ilustrado y expuesto algunos ejemplos de vehículos en la presente memoria, se puede comprender que se podrían utilizar de manera ventajosa otros vehículos. Hay numerosas combinaciones que pueden resultar obvias a partir de la descripción proporcionada aquí, cada una de las cuales puede proporcionar una solución particular para atender las necesidades específicas del paciente de forma individual.

5 Por ejemplo, el recubrimiento de gradiente (20, 80, 120, 2000) de la presente invención puede comprender además un gradiente de cualquier sustancia, incluyendo, pero sin limitarse a: analgésicos, anestésicos, agentes antimicrobianos, anticuerpos, anticoagulantes, agentes antifibrinolíticos, agentes anti-inflamatorios, agentes antiparasitarios, agentes antivirales, citocinas, citotoxinas o agentes inhibidores de la proliferación celular, agentes quimioterapéuticos, hormonas, interferones, y combinaciones de los mismos, proteínas morfogénicas de huesos (BMPs), promotores de la angiogénesis, antibióticos y combinaciones de los mismos. Alternativamente, los métodos para proporcionar el recubrimiento de gradiente pueden variar. Los ejemplos incluyen pero no se limitan a: en primer lugar cocer una cerámica a un implante de metal, posteriormente, aplicar otra cerámica no cocida, y después aplicar una capa de polímero; o, cocer en primer lugar una cerámica a un implante de metal, posteriormente, aplicar dos capas de polímero diferentes; o, en primer lugar cocer una cerámica a un implante de metal, posteriormente, aplicar una primera capa de cerámica no cocida y después aplicar una segunda capa de cerámica no cocida; o en primer lugar cocer una cerámica a un implante de metal, posteriormente, aplicar una capa de polímero y después aplicar una cerámica no cocida; y combinaciones variantes obvias de los mismos. Además, se debe entender que el término "concentración", cuando se utiliza aquí representa porcentajes en peso que incluyen el cero por ciento y el cien por ciento, así como todos los porcentajes en peso entre ellos.

20 Ejemplos

Ejemplo I - Recubrimientos de gradiente para aplicaciones biomédicas

La figura 15 muestra un ejemplo de una realización de la presente invención (un sustrato de implante (1510) [por ejemplo Ti6A14V] con un recubrimiento de gradiente que contiene VPS HA (1512) y VPS AgHA (1514), y una capa superior de recubrimiento de PLGA que contiene β -TCP, Ag, y bupivacaína (1516)), preparado por el siguiente método:

1. Preparación del recubrimiento HA/Ag-HA: Los polvos de Ag-HA (45-125 μ m) se modificaron utilizando una reacción de intercambio iónico. Los parámetros del procedimiento de recubrimiento fueron los mismos que los de los recubrimientos estándar de HA rociados con plasma al vacío producidos en las instalaciones de los inventores para fabricación de implantes médicos. En primer lugar, se aplicó el recubrimiento VPS HA y fue seguido después por el recubrimiento VPS Ag-HA. La muestra recubierta estaba dispuesta para el recubrimiento de PLGA.

2. Preparación del polvo de β -TCP modificado con plata:

- 1). Se disolvieron 0,5 g de polvo de β -TCP ($D_{50} \sim 3 \mu$ m) y 145,8 mg de nitrato de plata en 55 mL de agua desionizada y destilada y se agitó durante 1 hora a 60 °C.
- 2). Se evaporó el agua durante la noche a 60 °C.
- 35 3). Después, se molió el polvo seco. Alternativamente, también se puede secar por congelación el β -TCP modificado con plata para eliminar el agua y la etapa de molienda no es necesaria.
- 4). El polvo de plata modificado se sometió posteriormente a sinterización a 400 °C durante 2 horas.

3. Preparación de la solución de PLGA:

- 1). Se disolvieron 0,75 g de pelets de PLGA (85:15) en 15 mL de diclorometano y se agitaron durante la noche.
- 40 2). Se disolvieron 0,25 g de β -TCP modificado con plata y 100 mg de bupivacaína polvo en la solución de PLGA y se agitaron durante la noche.

4. Aplicación del recubrimiento de PLGA: El sustrato Ti6A14V recubierto con VPS HA/VPS Ag-HA se sumergió en la solución de PLGA y se retiró verticalmente y después se secó al aire durante la noche.

Resultados: La morfología de superficie de la capa superior de PLGA se muestra en las figuras 16 y 17. Un análisis cuantitativo obtenido a partir de un espectro EDXA se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Resultado EDXA de la parte superior del recubrimiento de PLGA

Elemento	% en peso
CK	65,23
OK	26,17
PK	3,09
AgL	1,04
CaK	4,48

Ejemplo II

5 La figura 18 muestra otra realización de la presente invención (un sustrato de implante (1810) [por ejemplo Ti6A14V] con un recubrimiento de gradiente que contiene VPS HA (1812) y VPS AgHA (1814), y una capa de recubrimiento de PLGA que contiene β -TCP, Ag, y bupivacaína (1816), y una capa de perlas de PLGA que contiene β -TCP, Ag, y bupivacaína (1818)).

10 Este es un ejemplo para demostrar que la cantidad y la duración de liberación de Ag y bupivacaína se pueden controlar aumentando el área superficial total de recubrimiento mediante la adición de perlas de PLGA sobre la superficie superior del recubrimiento de PLGA. Se sabe que la bupivacaína tiene un perfil de liberación rápida en el cuerpo. Con el fin de tener una liberación prolongada continua, se incorporó bupivacaína a las perlas de PLGA para ralentizar su velocidad de degradación en el cuerpo.

Método

1. Preparación de perlas de PLGA:

- 15 1) Se preparó el polvo de β -TCP modificado con plata de la misma manera que en el ejemplo 1.
- 2) Se disolvieron 0,25 g de polvo de β -TCP modificado con plata y 100 mg de polvo de bupivacaína, en la solución de PLGA (0,75 g de PLGA en 15 mL de diclorometano) y se agitaron durante la noche.
- 3) Se disolvieron 5 g de dodecilsulfato de sodio (SDS) en 500 mL de agua desionizada y destilada.
- 20 4) La solución de PLGA que contiene el polvo de β -TCP modificado con plata y bupivacaína, se añadió a la solución de SDS gota a gota con una agitación vigorosa. Las perlas formadas a partir de la doble emulsión de agua-aceite-agua, se lavaron y se recogieron después de 24 horas de agitación en la solución de SDS al 1 %.
- 5) Las perlas de PLGA recogidas se aplicaron sobre la parte superior del recubrimiento de PLGA que contiene también β -TCP modificado con plata y bupivacaína.
- 6) Las perlas de PLGA fueron sinterizadas juntas y con el recubrimiento de PLGA a 70 °C durante 12 horas.

25 Resultados: La morfología de superficie se muestra en las figuras 19, 20 y 21. La composición de la superficie se analizó utilizando EDXA y el resultado se muestra en la tabla 3.

Tabla 3: Resultado de EDXA de la parte superior del recubrimiento de PLGA

Elemento	% en peso
CK	63,76
OK	26,16
PK	3,53
AgL	1,54
CaK	5,01

Ejemplo III - Perfiles de liberación

La liberación de Ag, Ca y bupivacaína del recubrimiento preparado, se confirmó por análisis ICP y espectrometría UV, respectivamente.

- 5 Las muestras recubiertas se sumergieron en 3 mL de PBS durante 24 y 48 horas a 37 °C. En cada punto de tiempo, se midió la liberación de bupivacaína espectrofotométricamente (Nanodrop, Thermo) a 265 nm. El patrón de bupivacaína se preparó disolviendo cantidades apropiadas del fármaco en PBS. Se utilizó PBS como blanco. La concentración de bupivacaína se muestra en la tabla 4.

Tabla 4: Concentración de bupivacaína en PBS a las 24 y 48 horas

	Concentración de bupivacaína (ppm)
24 horas	126
48 horas	141

- 10 La concentración de Ag, Ca, y P en PBS a las 24 y 48 horas se muestra en la tabla 5.

Tabla 5: Concentración de plata y calcio (ppm) en PBS a las 24 y 48 horas

	Ag	Ca
24 horas	0,393	1,58
48 horas	0,392	1,35

El estudio de degradación confirmó que el recubrimiento era capaz de liberar bupivacaína para un efecto analgésico, iones Ag para un efecto antimicrobiano, y Ca para un efecto osteoconductor.

- 15 Ejemplo IV - Ejemplo de método de síntesis y caracterización

Síntesis

- 1). Recubrimiento de gradiente por VPS: sustrato Ti6Al4V + capa de VPS HA puro + capa de VPS AgHA al 3 % (Esto se ha hecho)
- 2). Disolver pellets de PLGA (85:15) en diclorometano y agitar durante la noche
- 20 3). Empapar y agitar β -TCP en solución de nitrato de plata durante 2 horas para permitir la reacción de intercambio iónico
- 3). Añadir bupivacaína a la solución anterior de TCP + nitrato de plata
- 4). Secar la solución de bupivacaína + TCP + nitrato de plata durante la noche
- 25 5). Añadir el polvo seco de bupivacaína + TCP + nitrato de plata a la solución de PLGA disuelto y agitar durante la noche
- 6). Recubrir por inmersión el recubrimiento de gradiente por VPS utilizando la solución anterior de PLGA con bupivacaína + TCP + nitrato de plata

Caracterización

- 1). Vista superior y sección transversal con microscopio electrónico de barrido (SEM)
- 30 2). Composición elemental por EDAX de la capa superior y de la sección transversal (Ca, P, Ag)
- 3). Composición de fases de la capa superior por XRD (principalmente para detectar bupivacaína)
- 4). Alternativa a XRD: disolución de la capa superior en PBS (3 días) y posterior análisis espectroscópico de bupivacaína

Ejemplo V - Otro ejemplo del método de síntesis y caracterización

Síntesis

- 1). Procedimiento de recubrimiento por inmersión en sol-gel para hacer un recubrimiento graduado con Ag, esto es sustrato Ti6A14V + capa de Ca-P puro + capa de Ag-Ca-P al 2 %
- 5 2). Disolver los pelets de PLGA (85:15) en cloroformo
- 3). Añadir los polvos del analgésico (por ejemplo, Tilenol genérico) y de Ag-CaP (2 % en peso de Ag) a la solución de PLGA
- 4). Recubrir por inmersión la muestra de Ag-Ca-P en sol-gel utilizando la solución polimérica de PLGA preparada
- 10 Caracterización
- 1). Vista superior por SEM antes y después de degradación en PBS y SBF
- 2). ToF-SIMS para obtener información de la profundidad
- 3). Composición de fases por XRD (Esto se ha hecho)
- 4). Evaluación de la bioactividad *in vitro* en SBF (3 días)
- 15 5). Disolución en PBS (24 h, 48 h, 72 h) para medir la concentración de Ag.

Ejemplo VI - Osteointegración de implantes de superficie porosa con recubrimientos de fosfato de calcio antimicrobianos modificados.

Se detallan aquí los resultados de los ensayos de tracción mecánica de los implantes de superficie porosa de aleación Ti6A14V preparados con o sin sobrecapas de película fina de fosfato de calcio modificado con Ag formada en sol-gel (aproximadamente 1 micra de espesor). Resumiendo, brevemente, el estudio utilizó 4 grupos de 10 conejos que tenían implantes de superficie porosa (implantes dentales Endopore® adquiridos de Innova-Sybron Dental Products) implantados transversalmente en sus cóndilos femorales mediales, (formando una interfaz entre la región porosa y el hueso esponjoso). Los procedimientos de posicionamiento e implantación del implante fueron similares a los descritos en Tache et al (2004), *Int J Oral Maxillofac Implants*, 19: 19-29; Gan et al (2004), Part II: Short-term in vivo studies, *Biomaterials*, 25: 5313-5321; Simmons et al (1999), *J Biomed Mater Res.*, 47: 127-138. Los implantes del "Ensayo" (uno por cada animal en la pata derecha o izquierda - colocación aleatoria) se prepararon con recubrimientos de fosfato de calcio modificado con Ag solapando la superficie porosa sinterizada de los implantes de aleación de titanio. La región de superficie porosa consistía en aproximadamente tres capas de polvos de aleación Ti6A14V (44 a 150 micras de tamaño de partícula) sinterizados de manera que forman una capa porosa de aproximadamente 300 micras de espesor con una porosidad (aproximada) de 35 por ciento en volumen y con un tamaño medio de poro en el intervalo de 75 a 100 micras. La estructura de poros abiertos interconectados era adecuada para conseguir la fijación del implante mediante el crecimiento interno del hueso no inhibido. Es de destacar que esta partícula y el tamaño del poro es algo más pequeña que la utilizada convencionalmente con implantes ortopédicos, pero ha demostrado ser aceptable y, de hecho, es preferible para aplicaciones de implantes dentales en los que surgen restricciones dimensionales.

Se ha estudiado previamente la sobrecapa de fosfato de calcio formada en sol-gel (pero sin la modificación de Ag+) y, se observó que, en la forma no modificada, se promueve el crecimiento interno del hueso más rápidamente (es decir, mejor osteointegración). Sobre la base de estos primeros estudios, se propusieron y desarrollaron por Smith & Nephew, los recubrimientos de fosfato de calcio modificados con Ag, como recubrimientos antimicrobianos y osteoconductores que podrían tanto aumentar el crecimiento interno del hueso en implantes de superficie porosa, como también reducir la posibilidad de infección en un sitio de implante durante el período inicial post-implantación. Es deseable este aumento de la resistencia a la infección durante el período crucial de consolidación inicial post-implantación, ya que la penetración microbiana que produce la infección local y la respuesta inflamatoria podrían inhibir el crecimiento interno del hueso y potencialmente dar como resultado el fallo del implante. Por lo tanto, reducir la probabilidad de infecciones bacterianas durante este período inicial sería de considerable beneficio para mejorar la fiabilidad de los implantes ortopédicos diseñados para fijación mediante el crecimiento interno del hueso.

Materiales y métodos

Se investigaron dos formulaciones diferentes de fosfato de calcio que contienen Ag+. Estas se designan en este informe como niveles "bajo" y "alto" de Ag. (En los resultados que se presentan a continuación, LC = recubrimiento de fosfato de calcio con nivel bajo de Ag+ (0,9 % en peso) y HC = recubrimiento de fosfato de calcio con nivel alto de Ag+ (2,5 % en peso). El estudio en animales se diseñó de tal manera que los implantes de LC fueron colocados en los cóndilos femorales de 20 conejos con implantes "control" (esto es, sin recubrimiento en sol-gel de fosfato de calcio (NC)) en el otro fémur, mientras que los implantes de HC fueron colocados de manera similar frente a los

implantes "control" en los 20 conejos restantes. Diez conejos de cada grupo se mantuvieron durante 9 días después de la colocación del implante y después se sacrificaron, mientras que otros diez conejos se mantuvieron durante 16 días antes del sacrificio. Esto proporcionó 10 implantes LC después de 9 días de implantación para comparación frente a 10 implantes NC de 9 días y un número similar de implantes LC para comparación con los implantes NC a los 16 días. De modo similar se estudiaron dos grupos de 10 implantes HC después de períodos de residencia del implante de 9 y 16 días y se compararon con los implantes NC.

Se evaluó el funcionamiento del implante en términos de crecimiento interno efectivo de hueso que lleva a asegurar la fijación del implante, por ensayos de tracción mecánica (como en los estudios previamente publicados como se discutió anteriormente), así como por examen histológico y evaluación de algunas de las muestras de implante-tejido después del sacrificio de los animales. Adicionalmente, algunos de los implantes extraídos se examinaron mediante la formación de imágenes de electrones secundarios en el microscopio electrónico de barrido para caracterizar la región de interfaz implante-tejido y para identificar cualquier característica de tejido similar al hueso o tejido fibroso que pudiera estar presente. La virtud del ensayo de tracción mecánica es que este ensayo proporciona información sobre la interfaz completa en lugar de la zona seleccionada que se observa a través del examen microscópico. Todas las muestras para el ensayo mecánico se conservaron en solución salina después del sacrificio de los animales y de la disección de la región del cóndilo femoral y se ensayaron antes de 2 horas después del sacrificio.

Se ensayaron mecánicamente 8 de las 10 muestras por grupo, como se ha descrito antes, utilizando las dos muestras restantes para la preparación de la muestra histológica. El ensayo de tracción incluyó montar las muestras de hueso-implante en un accesorio hecho a medida que asegura la alineación correcta del implante y aplicar una fuerza de tracción bajo control de desplazamiento a una velocidad de 1 mm/min. La forma cónica del implante de superficie porosa y el alineamiento cuidadoso de la muestra aseguraron que se evitaran las fuerzas de fricción que actúan en la unión hueso-implante que podrían haber contribuido a la fuerza de tracción medida y a la rigidez de la interfaz. La fuerza de tracción máxima y la pendiente tangencial máxima de la curva carga-desplazamiento se utilizaron para determinar la resistencia a la tracción y la rigidez de la zona de interfaz.

Se recogieron 2 de las 10 muestras por grupo como se ha descrito antes, después del sacrificio de los conejos y se fijaron en formalina tamponada al 10 % y se procesaron para incrustar en metacrilato de metilo. Los bloques resultantes se seccionaron utilizando una hoja de sierra de diamante para producir secciones de aproximadamente 200 micrómetros de espesor a lo largo del eje longitudinal de los implantes en su plano medio. Estas muestras se montaron entonces en portaobjetos de vidrio y se molieron cuidadosamente y se pulieron para proporcionar secciones no descalcificadas de aproximadamente 30 a 40 micras de espesor. Las secciones 'finas' se tiñeron con una mezcla 1:1 de azul de toluidina al 0,3 % y borato de sodio al 2 % a 50 °C durante 15 minutos, y después se tiñeron con verde claro al 0,3 % en ácido acético al 2 % a temperatura ambiente durante 3 minutos. Se examinaron las secciones por microscopía óptica y se registró su aspecto como se describe más adelante.

Se llevaron a cabo análisis estadísticos (análisis de varianza con el diseño del implante como el parámetro variable) de los valores de la fuerza máxima de tracción y de la rigidez medida de la zona de interfaz para los implantes de "ensayo" recubiertos con fosfato de calcio frente a los implantes "control" no recubiertos para los diferentes pares de implantes. Por lo tanto, los implantes LC de 9 días se compararon con los correspondientes implantes NC de 9 días colocados en el cóndilo femoral contralateral del conejo, los implantes HC de 9 días se compararon con los correspondientes implantes NC de 9 días y los implantes de 16 días en parejas se compararon de la misma manera. Además, los implantes NC de 9 días se compararon con los implantes NC de 16 días y los implantes HC de 9 días y los implantes de HC de 16 días se compararon de manera similar.

Resultados y discusión

Los resultados de los ensayos mecánicos de este estudio se presentan en la tabla 6

TABLA 6 - Resumen de los ensayos de tracción mecánica

Tipo de muestra	Período de implantación (días)	Rigidez de interfaz (N/mm) (Media ± SD)	Fuerza de tracción (N) (Media ± SD)
Ag-CP bajo	9	311 ± 140	192 ± 116 ↑
Ag-CP alto	9	355 ± 158	193 ± 69 #
Control – sin CP	9	307 ± 99 *	177 ± 66 ⇕
Ag-CP bajo	16	355 ± 89	402 ± 118 ↑
Ag-CP alto	16	432 ± 75	412 ± 147 #
Control – sin CP	16	371 ± 75 *	469 ± 120 ⇕

* Diferencia significativa (p = 0,048)

↑ ⇕ # Diferencia significativa entre pares (p < 0,01)

5 Las pruebas estadísticas indicaron que no había diferencias significativas tanto para la fuerza máxima de tracción como para la rigidez de interfaz entre los implantes de "ensayo" y "control" para todos los pares de muestras (las diferencias significativas corresponden a $p < 0,05$). Sin embargo, había un aumento muy significativo en la fuerza de tracción para los implantes de 16 días en comparación con las muestras de 9 días, tanto para los implantes LC como HC ($p < 0,01$). La rigidez de la zona de interfaz también mostró un aumento de los 9 días a los 16 días y, aunque este aumento fue significativo ($p = 0,048$), la diferencia no fue ni con mucho tan grande como la observada para la resistencia a la tracción. Este interesante resultado sugiere que la zona de interfaz desarrolla una resistencia más fuerte a la propagación de grietas y fractura ya que se desarrolla un crecimiento interno más extenso de tejido y de hueso (esto es, se desarrolla una zona de interfaz 'más fuerte') desde los 9 a los 16 días. El aumento desde el periodo de implantación de 9 a 16 días es consistente con los resultados publicados previamente con este modelo de implantación en el cóndilo femoral del conejo.

15 De manera interesante, la sobrecapa de fosfato de calcio modificado con Ag+ dio como resultado valores de rigidez de la interfaz después del periodo de implantación de 16 días que, aunque más altos por término medio que los valores de los implantes de 9 días, no fueron significativamente diferentes. La resistencia a la extracción del implante durante 9 días para ambos recubrimientos sinterizados, el recubierto sin fosfato de calcio, y el recubrimiento de fosfato de calcio modificado con Ag (nivel de Ag+ bajo y alto) indica que el crecimiento interno del tejido (hueso) se había producido en los implantes recubiertos.

20 Examen con SEM de los implantes extraídos

Algunos de los implantes de 9 días que habían sido ensayados mecánicamente fueron examinados por microscopía de barrido de emisión de electrones secundarios.

25 Las figuras 22 a 25 muestran ocho de las imágenes recogidas. Las figuras 22a y 22b muestran imágenes de un implante bajo en Ag+ recubierto con fosfato de calcio, (CL-9) extraído a partir de los 9 días del conejo implantado #1A. Aunque este implante presentó una rigidez de la interfaz y una fuerza de tracción más bajas, sin embargo, las imágenes de electrones secundarios muestran la extensa fijación y crecimiento interno del tejido con zonas que presentan las características de tejido mineralizado. Las figuras 23a y 23b son imágenes del implante "control" no recubierto (NCL-9) extraído de la otra rodilla del mismo animal. Este implante presentó valores de extracción y rigidez más altos en comparación con el implante recubierto (CL) procedente del miembro contralateral y mostró la extensa fijación de tejido y el extenso crecimiento interno de tejido mineralizado esperados en el periodo de implantación de 9 días. Las figuras 24a y 24b y 25a y 25b son imágenes del implante recubierto con fosfato de calcio que contiene el nivel de Ag+ más alto (figuras 24a y 24b) y el implante correspondiente "control" no recubierto (figuras 25a y 25b); (Conejo #1B, es decir, que contiene implantes CH-9 y NCH-9 respectivamente).

Examen por BS-SEM de los implantes de ensayos no mecánicos

35 Se utilizó BS-SEM para recopilar imágenes de la zona de interfaz tejido-implante siendo realizado el análisis cuantitativo de la imagen en las secciones examinadas. Para la evaluación cuantitativa (programa Quantimet Image Analysis), se seleccionó un sobre de aproximadamente 220 micrómetros de ancho desde el sustrato del implante a lo largo de la longitud de su región recubierta porosa (esto es, una anchura del sobre que se acercaba a la extremidad de la capa porosa a lo largo de la longitud del implante, pero excluía las regiones más periféricas; también se excluyeron los extremos del implante). Se analizó esta región utilizando el software Quantimet Image Analysis. Se determinó el porcentaje de área de hueso dentro de los poros (es decir, el % de [área ósea/área de

poro]). El programa permitió también la determinación del porcentaje de porosidad de la capa porosa que fue diseñado nominalmente para ser de 35 a 40 por ciento en volumen.

Las figuras 26 a 31 muestran las imágenes típicas por BS-SEM para todos los tipos de muestras. Las imágenes por BS-SEM muestran claramente el crecimiento interno (regiones de color gris claro) del tejido mineralizado (hueso) en los dos periodos de tiempo para implantes con sobre-capas de CP, así como para los implantes "control". Los resultados del análisis de imagen cuantitativo para el porcentaje de hueso dentro de la porosidad disponible se presentan en la tabla 7. Para las secciones analizadas, la longitud del implante se dividió en cuatro secciones para análisis permitiendo de este modo imágenes de mayor aumento para el análisis. Se hizo entonces la media de las cuatro medidas para dar el porcentaje de crecimiento interno de hueso (y el porcentaje de porosidad) para cada implante. Los datos de todas las secciones se incluyen en la tabla 7 e indican la variación que se observó a lo largo de la longitud del implante. Esto no es sorprendente en vista de la estructura de hueso esponjoso en la que se colocaron los implantes. Para cada implante, se determinó la media y la desviación estándar. Se llevó a cabo una ANOVA de una vía para determinar si había diferencias estadísticas entre los implantes en las extremidades contralaterales de cada conejo. Se consideró la significancia estadística a $p < 0,05$. Las diferentes regiones (hueso, partículas de aleación de Ti y los poros sin llenar, o al menos no llenos de hueso) se distinguieron fácilmente por el software de imágenes Quantimet que permite una determinación objetiva del porcentaje de hueso relleno dentro de los poros disponibles. Sólo se hicieron comparaciones intra-animales (es decir, las patas izquierda y derecha de cada animal). Esto proporcionó siete conjuntos para comparación, incluyendo todas las diferentes condiciones (S-CP bajo, S-CP alto, control a los 9 días y a los 16 días) con dos animales evaluados para cada condición con una excepción. Desafortunadamente, el conejo que perdió el implante (conejo 2C) no pudo ser incluido.

Tabla 7 Resumen de análisis cuantitativo de imagen del examen por BS-SEM

% de hueso/poros	Implantes de 9 días							
	4AL-9dc	4AR-9dl	8AR-9dc	8AL-9dl	5BR-9dc	5BL-9dh	8BR-9dc	8BL-9dh
	33,47	13,93	14,50	17,39	22,81	16,42	9,42	12,77
	18,45	12,02	8,78	27,09	27,59	35,50	7,24	15,10
	32,30	23,57	9,48	16,37	30,66	35,13	8,18	23,57
	27,65	30,56	13,75	26,87	36,42	38,41	10,20	25,16
Media	27,97	20,02	11,63	21,93	29,37	31,37	8,76	19,15
SD	6,82	8,66	2,91	5,85	5,70	10,07	1,31	6,13
ANOVA -p	0,20		0,02		0,74		0,02	

% de hueso/poros	Implantes de 16 días							
	9CL-16dc	9CR-16dl	2CL-16dc	1DL-16dc	1DR-16dh	8DL-16dc	8DR-16dh	
	44,44	26,61	39,34	41,53	26,26	34,67	48,21	
	53,18	48,12	46,77	31,68	33,39	52,08	53,03	
	42,44	50,70	50,53	42,12	38,59	42,03	53,06	
	30,45	29,56	53,47	44,49	43,16	46,51	55,14	
Media	42,63	38,75	47,53	39,96	35,35	43,82	52,36	
SD	9,36	12,42	6,11	5,66	7,26	7,36	2,94	
ANOVA -p	0,64				0,36		0,075	

A pesar del pequeño número de muestras analizadas, el análisis cuantitativo de imágenes sugiere algunos hallazgos adicionales interesantes.

Los datos de 9 días indican que en dos conejos (8A y 8B), el % de crecimiento interno del hueso fue significativamente más alto para los implantes de S-CP modificados (8A, S-CP bajo y 8B S-CP alto) en comparación con sus respectivos implantes "control" (sin sobre-capa CP). Los otros dos conejos de 9 días que fueron analizados no mostraron diferencias significativas.

- 5 No hubo diferencias significativas en el crecimiento interno del hueso entre los implantes de CP modificado y los implantes "control" en 16 días.

Al igual que antes, estos hallazgos indican que las sobrecapas de S-CP no inhiben el crecimiento interno del hueso. De hecho, las imágenes por BS-SEM y el análisis cuantitativo de imagen sugieren que la adición de la sobre-capa S-CP puede promover velocidades más rápidas de crecimiento interno del hueso.

- 10 También se utilizó el análisis cuantitativo de imágenes para confirmar el porcentaje de porosidad de los implantes. El porcentaje de porosidad determinado utilizando el software Quantimet para las 17 secciones analizadas fue igual a $43,1 \pm 2,7$ %.

Evaluación histológica de los implantes de conejo

- 15 Las secciones examinadas se preparan a partir de 16 bloques de tejido-implante recogidos de 8 conejos seleccionados de los 40 conejos y utilizados en el estudio. De estas 16 muestras para la preparación de la sección de la histología, el implante no estaba presente en un bloque. Ese implante (muestra 2C, de 16 días, nivel "Bajo" en Ag+), es de suponer, que no se había osteointegrado, sino que había migrado desde el sitio del implante después de la colocación. Los 64 implantes restantes se ensayaron mecánicamente (pruebas de tracción) para determinar la tensión de cizalladura y la rigidez de la interfaz de la zona de interfaz implante-hueso como se ha expuesto anteriormente.
- 20

- No hubo ninguna diferencia obvia entre los implantes que habían sido tratados ya fueran 'alto' o 'bajo' y los controles (no tratados). La maduración de crecimiento interno del hueso con el tiempo fue la misma en todos los animales. No se observó ninguna reacción a los implantes que habían sido tratados y no fue evidente ninguna muerte celular en el hueso circundante. Las figuras 32 a 37 muestran micrografías representativas de cada condición que indican regiones de crecimiento interno del hueso para todos los implantes. Este hallazgo es consistente con los resultados del ensayo de tracción mecánica reportados anteriormente.
- 25

Resumen y conclusiones

- 30 1. Los resultados del ensayo de tracción y las imágenes por SEM de los implantes extraídos confirman que el crecimiento interno de tejido que da como resultado la fijación segura del implante se produce en 9 días para los implantes con superficie porosa con una sobrecapa de recubrimientos formados en sol-gel de fosfato de calcio modificado con Ag+ formados en sol-gel.

2. Los ensayos de tracción sugieren que los recubrimientos modificados con las adiciones más altas o más bajas de Ag+ funcionan de manera similar.

- 35 3. Como era de esperar, la fuerza de tracción para la separación del implante aumentó con el aumento del periodo de implantación, siendo registradas fuerzas de tracción significativamente más altas para las muestras implantadas de 16 días en comparación con las muestras de 9 días. Sin embargo, los valores de rigidez de la zona interfaz no fueron significativamente diferentes para las muestras implantadas de 9 días y 16 días, aunque los valores medios fueron más altos para los implantes de 16 días.

- 40 4. Aunque las fuerzas de tracción registradas para los implantes con recubrimiento de fosfato de calcio modificado del presente estudio no fueron significativamente diferentes de las publicadas en un estudio previo (Tache et al.), se observaron valores de rigidez de la zona de interfaz significativamente más altos. La más alta rigidez de la interfaz puede haber sido debida a los implantes más largos utilizados en el estudio anterior (9 mm frente a 7 mm de longitud).

- 45 5. La adición de Ag+ a una película de fosfato de calcio en sol-gel depositada sobre un implante de Ti-6Al-4V poroso recubierto no inhibe el crecimiento interno del hueso. Las dos concentraciones de plata que se ensayaron parecieron dar resultados similares.

Ejemplo VIII - Actividad antimicrobiana de los recubrimientos de HA-Ag

Método

- 50 Se preparó una suspensión del organismo de ensayo *S. aureus* ATCC 25923 que contenía aproximadamente 10^6 ufc/mL, recogiendo un cultivo inclinado durante la noche, según el procedimiento SOP/MB/003. Los cupones de ensayo se ensayaron según el procedimiento SOP/MB/251; se colocaron cinco cupones en cada placa de cultivo de tejido de fondo plano de 24 pocillos, estéril, con tapa de evaporación baja, se colocaron los cupones en el centro de la placa para reducir el riesgo de evaporación. Se cortaron muestras de Acticoat (un apósito antimicrobiano para heridas con plata nanocrystalina) de 12 mm de diámetro. Cada pocillo se inoculó entonces con 2 ml de la suspensión

del organismo de ensayo y se selló de nuevo con parafilm para disminuir la posibilidad de cualquier evaporación. Se incubaron las placas a 37 °C con agitación a 150 rpm durante los períodos de tiempo relevantes. Los puntos de tiempo ensayados fueron 0, 4, 24, 72 y 168 horas, y hubo seis replicados en cada punto de tiempo. Una vez transcurrido el período de tiempo apropiado se extendieron 200 µL de la muestra neta en placas, como placas de "neto verdadero" por duplicado, con agar neutralizante (0,4 % de tioglicolato de sodio y 1 % de Tween 80), se añadieron 200 µL más a 1,8 ml de STS, se extendieron 200 µL de esto en placas por duplicado con TSA. Se tomó también 1 mL de esto para la serie de dilución, lo que redujo a 10⁵ ufc/mL para las muestras y 10⁴ ufc/mL para los controles a las 0 y 4 horas y luego bajó a 10⁶ ufc/mL para las muestras control a las 24, 72 y 168 horas, y bajó a 10⁵ ufc/mL para el resto de las muestras. Todas estas muestras se extendieron en placas por duplicado sobre Petrifilm y se incubaron junto con las placas durante 48 horas a 32 °C.

Resultados y discusión

Cupones de PS-HA

Los resultados de los cupones control de PS-HA se pueden ver en la figura 38 y en la tabla 8. El recuento del inóculo se mantuvo a lo largo de 24 horas, a las 72 horas hubo algunas muertes naturales, pero no murieron más a las 168 horas. Esto demuestra la capacidad del *S. aureus* para crecer en presencia de los cupones control de PS-HA.

Acticoat

Se utilizó Acticoat como un control positivo y demostró una disminución en el recuento de alrededor de 6 log/ufc por muestra a las 4 horas, permaneciendo sólo dos de los seis replicados por encima del límite de detección. A las 24 horas, el recuento de todos los replicados estaba por debajo del límite de detección, y continuó siendo así a las 72 horas y a las 168 horas.

Cupones de PS-Ag-HA

El resultado de PS-Ag-HA se puede ver en la tabla 8 y en la figura 38, se observó una gran disminución a las 4 horas de alrededor de 5 log/ufc por mL con una ligera variabilidad entre replicados, continuó disminuyendo a las 24 horas con una media adicional de 2 log/ufc estando todos los replicados por debajo del límite de detección. A las 72 horas todos los replicados mantenían este nivel bajo y esto continuó a las 168 horas.

No volvió a aparecer ningún crecimiento con el PS-Ag-HA, esto demuestra que los cupones de PS-Ag-HA pueden matar al *S. aureus* hasta un punto en el que no se produce ningún nuevo crecimiento antes de 168 horas, este punto se alcanzó a las 24 horas. En anteriores investigaciones sobre otros métodos de recubrimiento, los recuentos no alcanzaron el límite de detección y la aparición de nuevo crecimiento fue un problema. En esta investigación los cupones de PS-Ag-HA fueron completamente satisfactorios para matar el *S. aureus* durante hasta 168 horas.

Se observó que algunos de los cupones de PS-Ag-HA tenían más cobertura de Ag en la superficie que otros, esto ocurrió por los lados de los cupones. Asimismo, durante esta investigación se observó también que algo del recubrimiento se desprendía de los cupones durante el experimento.

Tabla 8: Media de las reducciones logarítmicas alcanzadas por cupones de ensayo contra 10⁶ ufc/mL de *S. aureus*.

Cupones	Puntos de tiempo	Media del recuento logarítmico (ufc/muestra)	Media de reducción logarítmica (ufc/muestra)
Cupón PS-HA	0	7,94	N/A
	4	8,13	-0,19
	24	8,03	-0,09
	72	6,49	1,45
	168	6,52	1,42
PS-Ag-HA	0	7,95	-0,02
	4	3,07	4,86
	24	<0,70	7,24
	72	<0,70	7,24
	168	<0,70	7,24

Cupones	Puntos de tiempo	Media del recuento logarítmico (ufc/muestra)	Media de reducción logarítmica (ufc/muestra)
Acticoat	0	8,01	-0,07
	4	1,16	6,78
	24	<0,70	7,24
	72	<0,70	7,24
	168	<0,70	7,24

Conclusión

Acticoat

5 En 4 horas Acticoat había mostrado una gran disminución en los recuentos de *S. aureus* y en 24 horas había matado el *S. aureus* hasta un nivel por debajo del límite de detección. No volvió a presentarse ningún crecimiento en 168 horas.

Cupones de PS-Ag-HA

10 Los cupones de PS-Ag-HA mostraron una gran disminución en los recuentos a las 4 horas con ligera variación entre los replicados. Esto pudo haber sido causado por la variabilidad de la superficie disponible de la plata. Los recuentos continuaron disminuyendo y en 24 horas todos los replicados estaban por debajo del límite de detección, donde permanecieron hasta las 168 horas.

Los expertos se darán cuenta de que la amplitud y el alcance de la presente invención no deben ser limitados por ninguna de las realizaciones ejemplares descritas anteriormente, sino que se deben definir sólo de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones adjuntas.

15

REIVINDICACIONES

1. Un implante médico que comprende un sustrato que tiene al menos una superficie, en donde dicho implante tiene un recubrimiento posicionado sobre al menos una parte de dicha al menos una superficie, comprendiendo dicho recubrimiento un material bioactivo y un agente antimicrobiano, en donde la concentración de dicho agente antimicrobiano varía con la distancia desde una interfaz superficie del sustrato-recubrimiento, en donde el recubrimiento comprende un número de capas, y en donde la concentración del agente antimicrobiano es diferente en al menos dos capas de recubrimiento, en donde además la concentración del agente antimicrobiano es mayor más lejos de la interfaz superficie del sustrato-recubrimiento que más cerca de la interfaz superficie del sustrato-recubrimiento, y en donde además el agente antimicrobiano comprende un metal y/o iones metálicos.
2. El implante médico de la reivindicación 1, en donde una capa del recubrimiento que es adyacente a la, al menos una superficie del sustrato del implante, no contiene un agente antimicrobiano.
3. El implante médico de cualquier reivindicación precedente, en donde dicho material bioactivo es un material estimulante óseo, tal como fosfato de calcio, hidroxiapatita, β -fosfato tricálcico, una mezcla de hidroxiapatita y β -fosfato tricálcico, polímeros reabsorbibles, biovidrio, compuesto derivatizado a base de fosfato, ortofosfatos, fosfatos monocálcicos, fosfatos octacálcicos, fosfato dicálcico hidratado (brucita), fosfato dicálcico anhidro (monetita), fosfatos tricálcicos anhidros, whitlocktite, fosfato tetracálcico, fosfatos de calcio amorfos, fluoroapatita, cloroapatita, apatitas no estequiométricas, apatitas carbonatadas, apatita de origen biológico, hidrogenofosfato de calcio, hidrogenoapatita de calcio, cerámicas insolubles en agua, fosfatos, polifosfatos, carbonatos, silicatos, aluminatos, boratos, zeolitas, bentonita, caolín, y sus combinaciones.
4. El implante médico de la reivindicación 3, en donde la concentración del material estimulante óseo varía con la distancia desde una interfaz superficie del sustrato-recubrimiento.
5. El implante médico de cualquier reivindicación precedente, donde dicho recubrimiento comprende además un agente analgésico.
6. El implante médico de la reivindicación 5, en donde la concentración del agente analgésico varía con la distancia desde una interfaz superficie del sustrato-recubrimiento.
7. El implante médico de la reivindicación 5, en donde el agente analgésico comprende uno o más de analgésicos narcóticos, y/o uno o más de analgésicos no narcóticos, y en donde además el analgésico narcótico está en la superficie exterior del recubrimiento y el analgésico no narcótico está en la superficie interior del recubrimiento, si se utilizan ambos tipos de analgésicos.
8. El implante médico de cualquier reivindicación precedente, en donde el agente antimicrobiano comprende plata, cobre, zinc, o cualquier combinación de los mismos.
9. El implante médico de la reivindicación 8, en donde la concentración máxima de plata dentro del recubrimiento varía de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 10 por ciento en peso.
10. Un método para recubrir el implante médico de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, comprendiendo el método las etapas de:
- (a) recubrir el implante con una solución sol-gel homogénea que comprende uno o más de un precursor que comprende calcio, un precursor que comprende plata, un precursor que comprende fósforo, un precursor que comprende flúor, y/o un precursor que comprende carbonato; y
- (b) calcinar la película fina.
11. El método de la reivindicación 10, en donde la etapa de recubrimiento comprende sumergir el implante al menos dos veces para formar al menos dos capas de la solución sol-gel sobre el implante, y en donde la etapa de calcinación de la película fina comprende un tratamiento por calor de aproximadamente 50 °C a 1000 °C, de 100 °C a 400 °C, de 150 °C a 250 °C, o aproximadamente 210 °C durante 2 minutos a 1 hora, de 10 minutos a 30 minutos, aproximadamente 15 minutos al aire entre las inmersiones.
12. El método de la reivindicación 10 o la reivindicación 11, en donde la etapa de recubrimiento comprende sumergir el implante en una solución sol-gel al menos dos veces para obtener un recubrimiento de película fina de dos capas que tiene una única concentración homogénea de plata, en donde la única concentración homogénea de plata puede ser aproximadamente 0,4 % en peso o aproximadamente 2 % en peso.
13. El método de cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12, en donde el método comprende además las etapas de:
- (c) disolver al menos un analgésico en un líquido para formar una solución homogénea; (d) recubrir dicho implante recubierto, con la solución homogénea para formar un implante antimicrobiano analgésico; y (e) secar el implante antimicrobiano analgésico al aire.

14. El implante médico de la reivindicación 1, que tiene al menos una superficie y un recubrimiento sobre la misma, en donde dicho recubrimiento comprende una o más capas y en donde la fuerza de unión en cada interfaz de capas disminuye con la distancia desde una interfaz implante-recubrimiento.

5 15. El dispositivo médico de la reivindicación 1, que tiene al menos una superficie y un recubrimiento que recubre al menos parcialmente dicha al menos una superficie, en donde el recubrimiento está configurado de tal manera que permite que la velocidad de elución de cada uno de los agentes dentro del recubrimiento sea controlada.

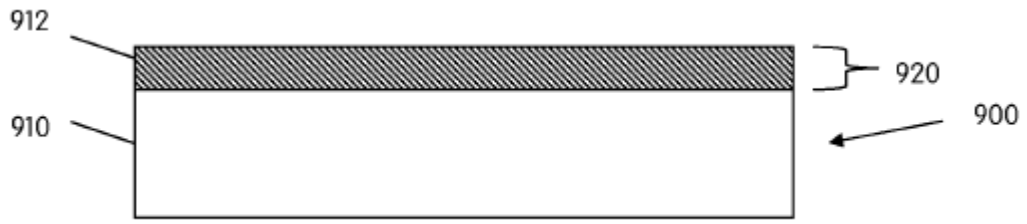


FIGURA 1 (TÉCNICA ANTERIOR)

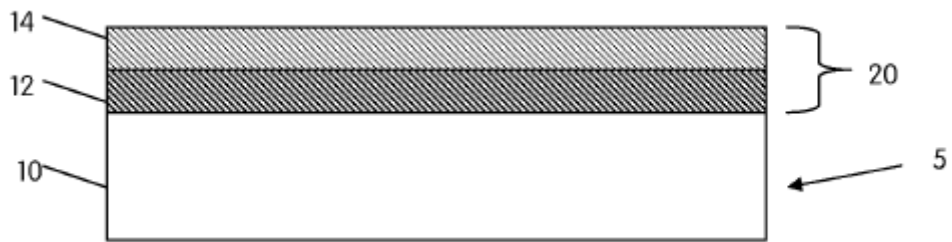


FIGURA 2

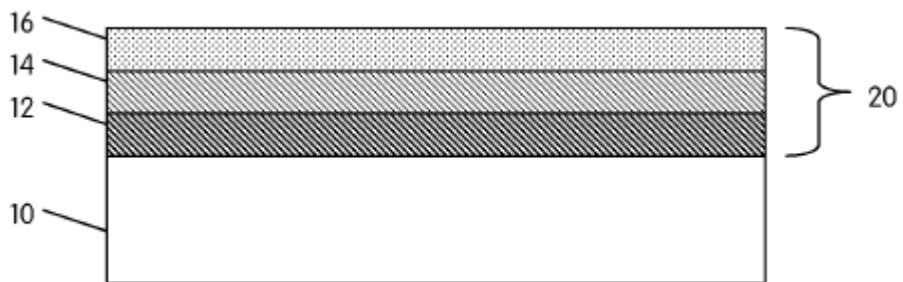


FIGURA 3

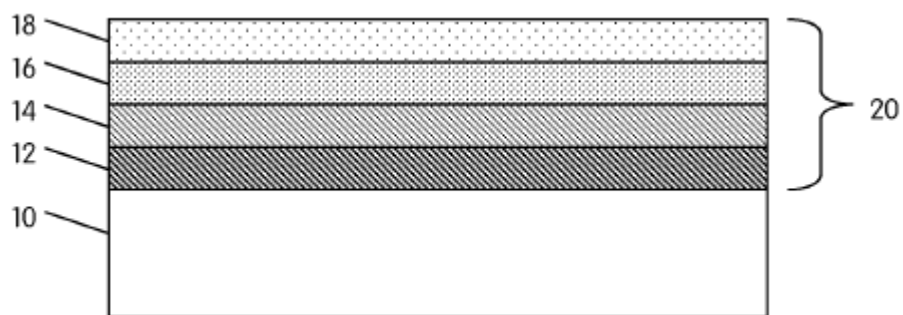


FIGURA 4

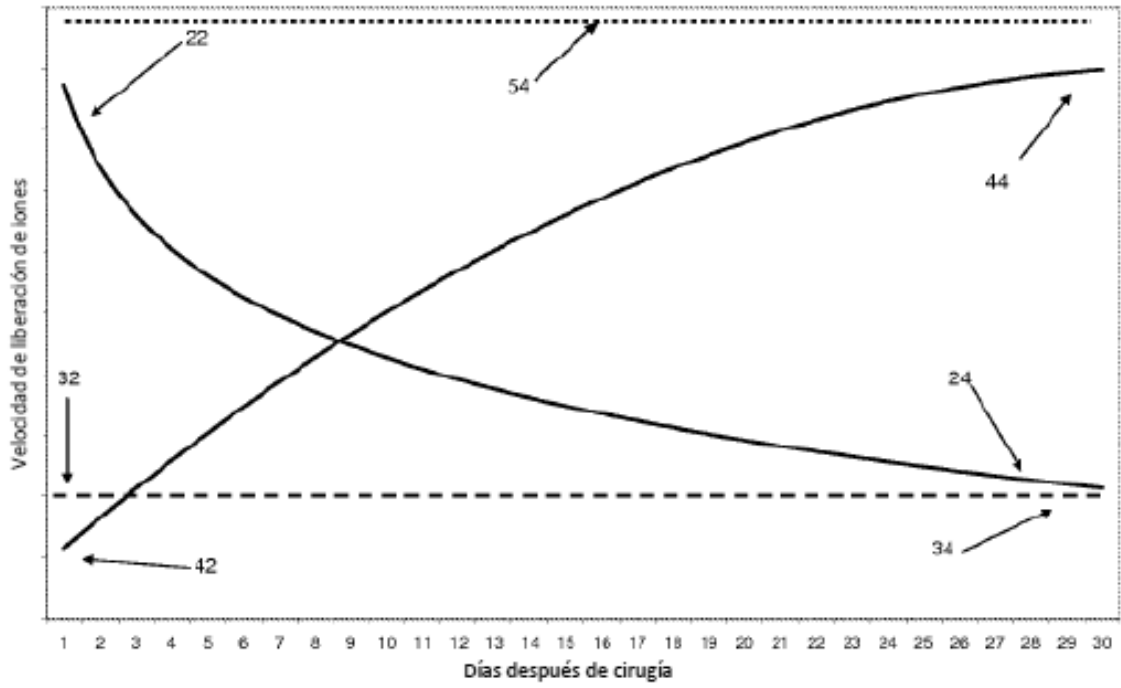


FIGURA 5

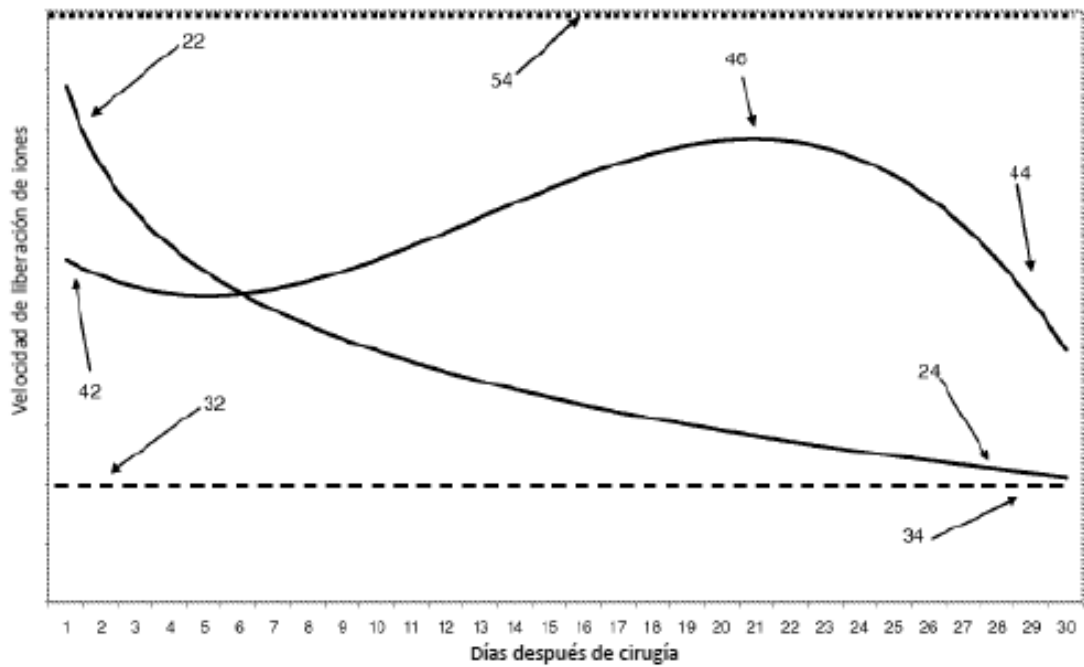


FIGURA 6

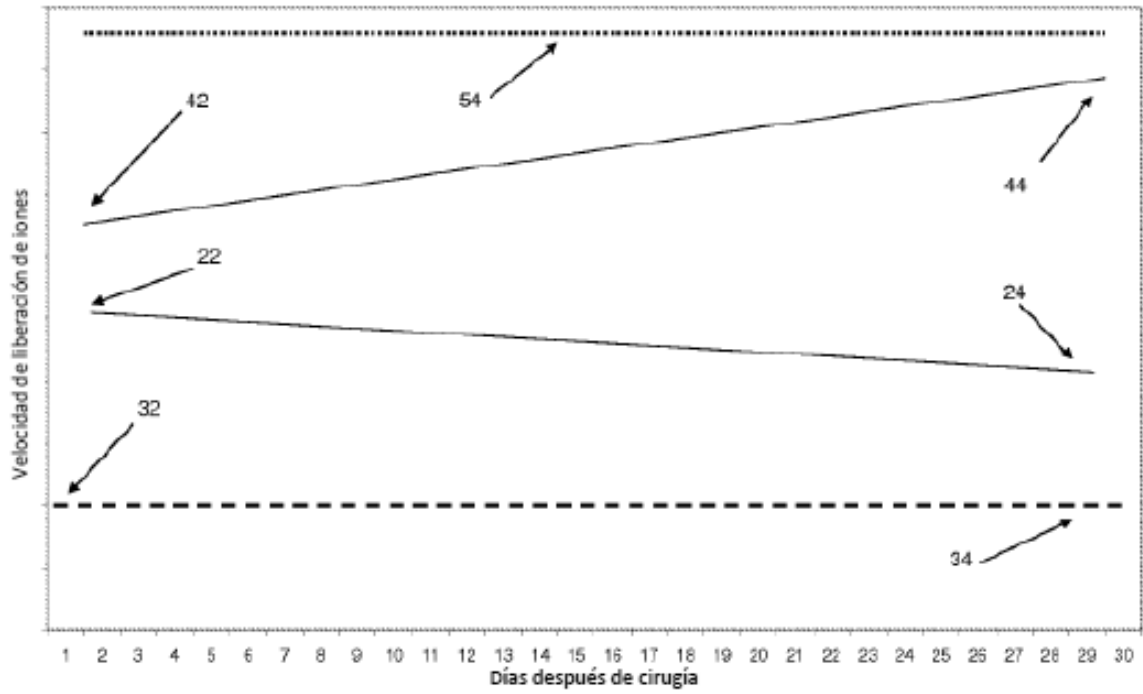


FIGURA 7

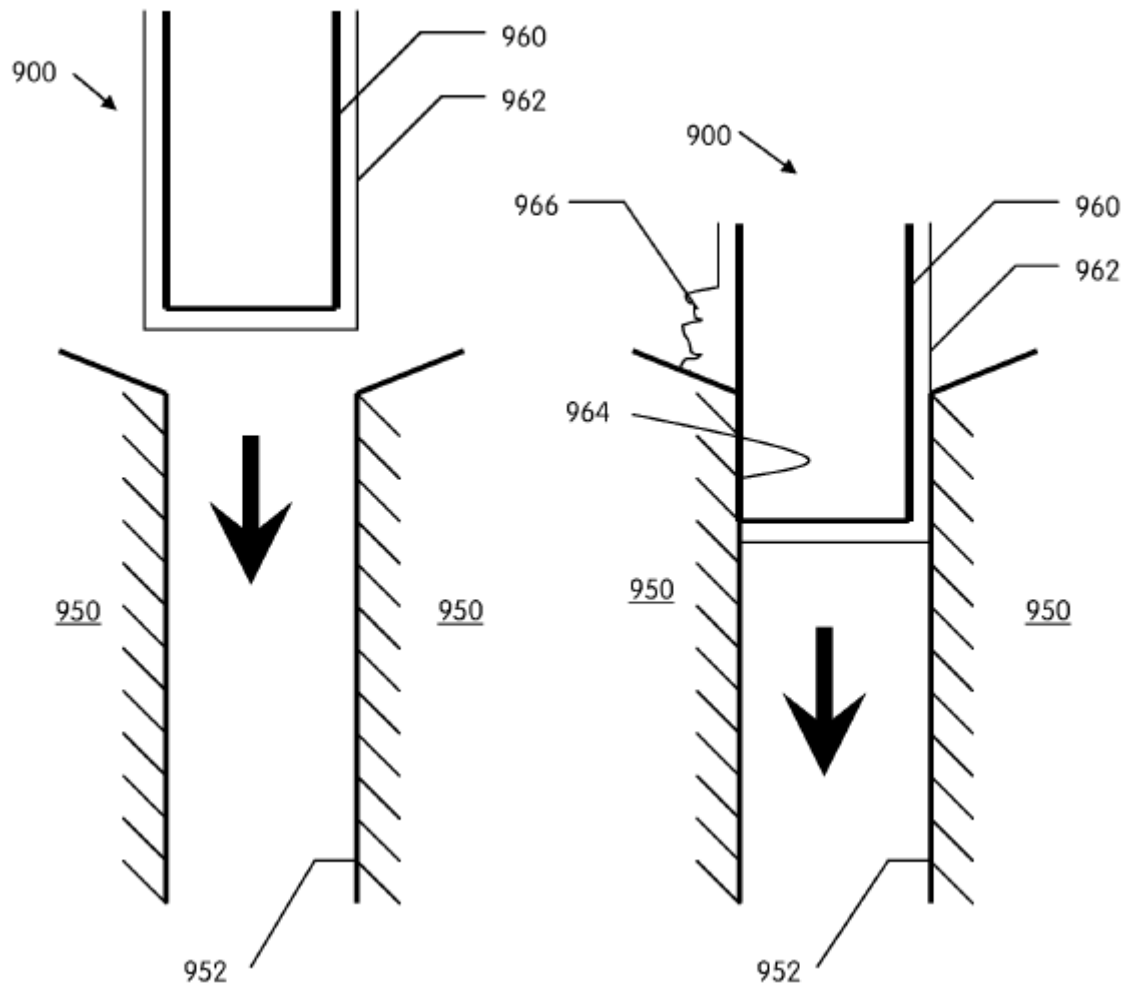


FIGURA 8 (TÉCNICA ANTERIOR)

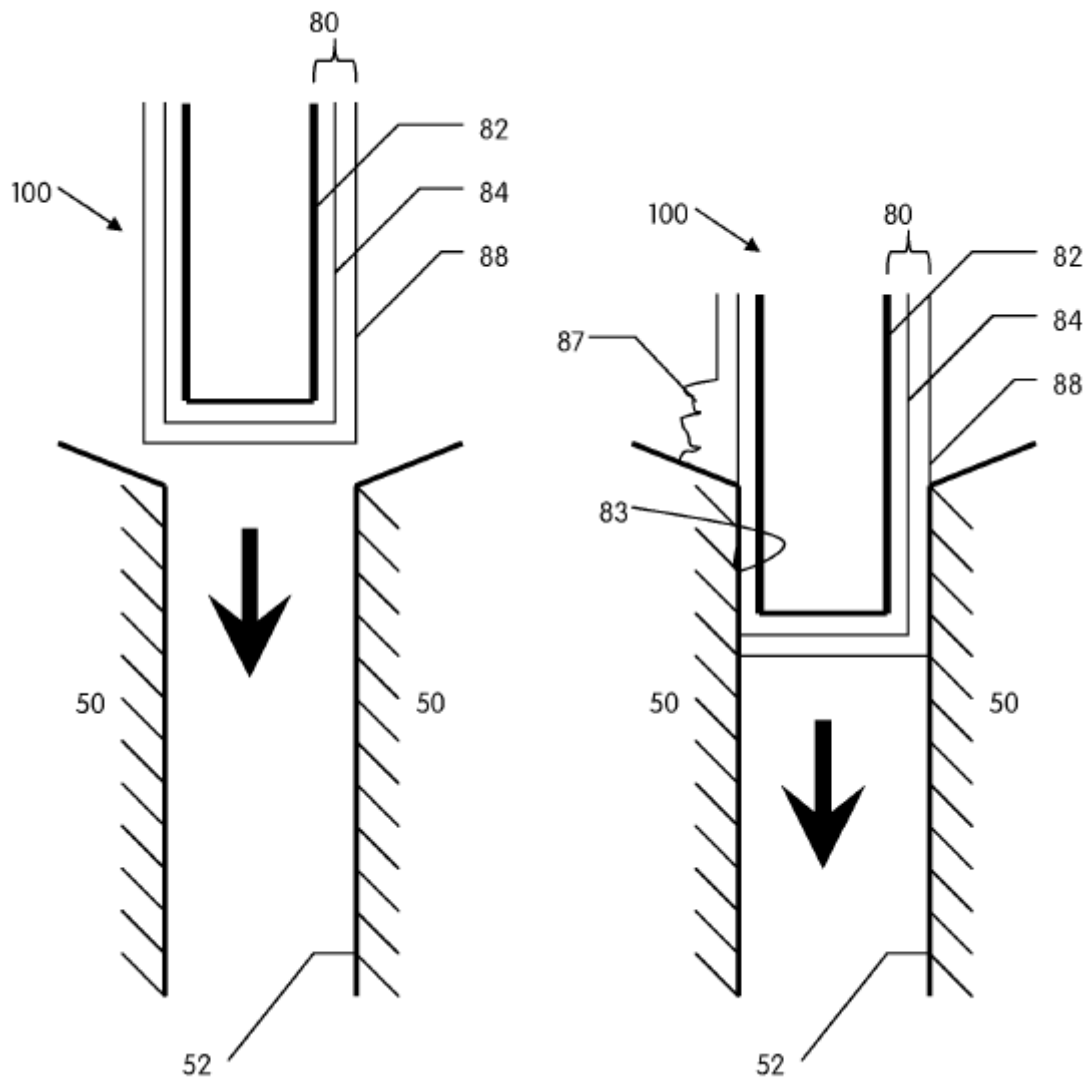


FIGURA 9

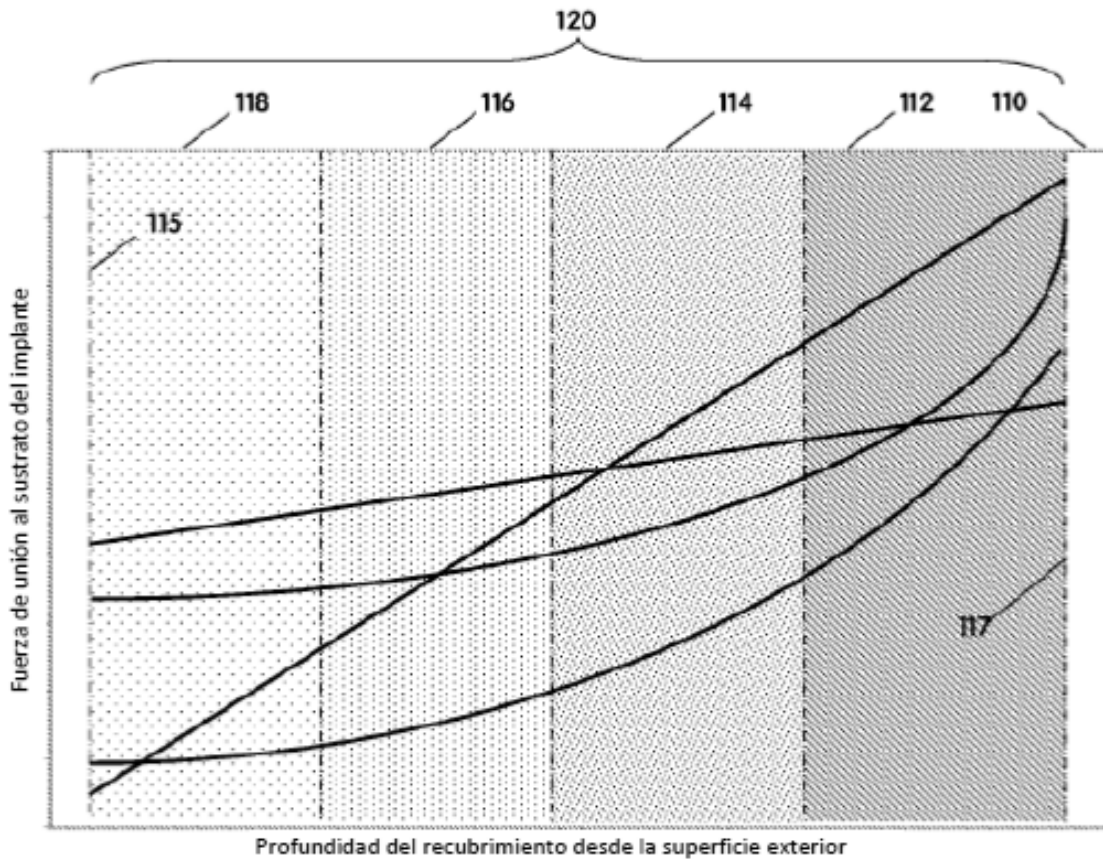


FIGURA 10

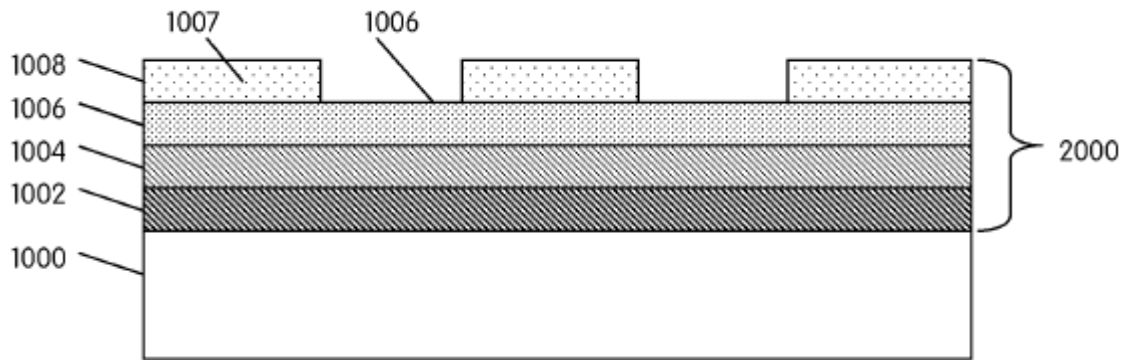


FIGURA 11

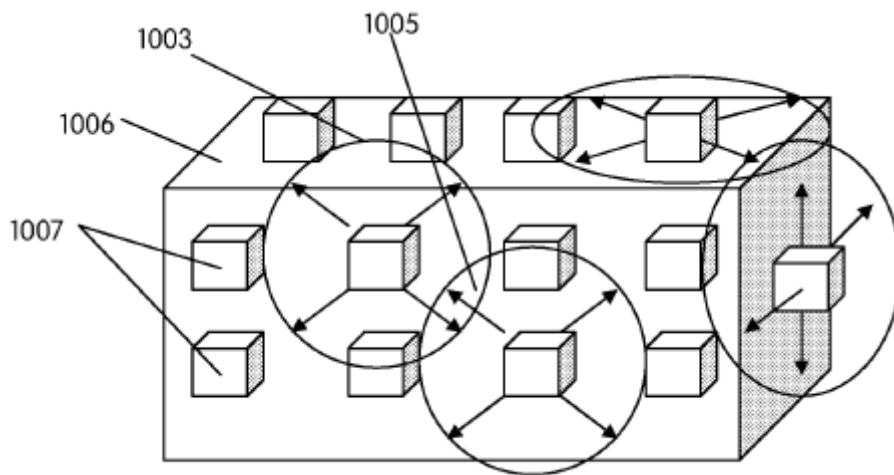


FIGURA 12

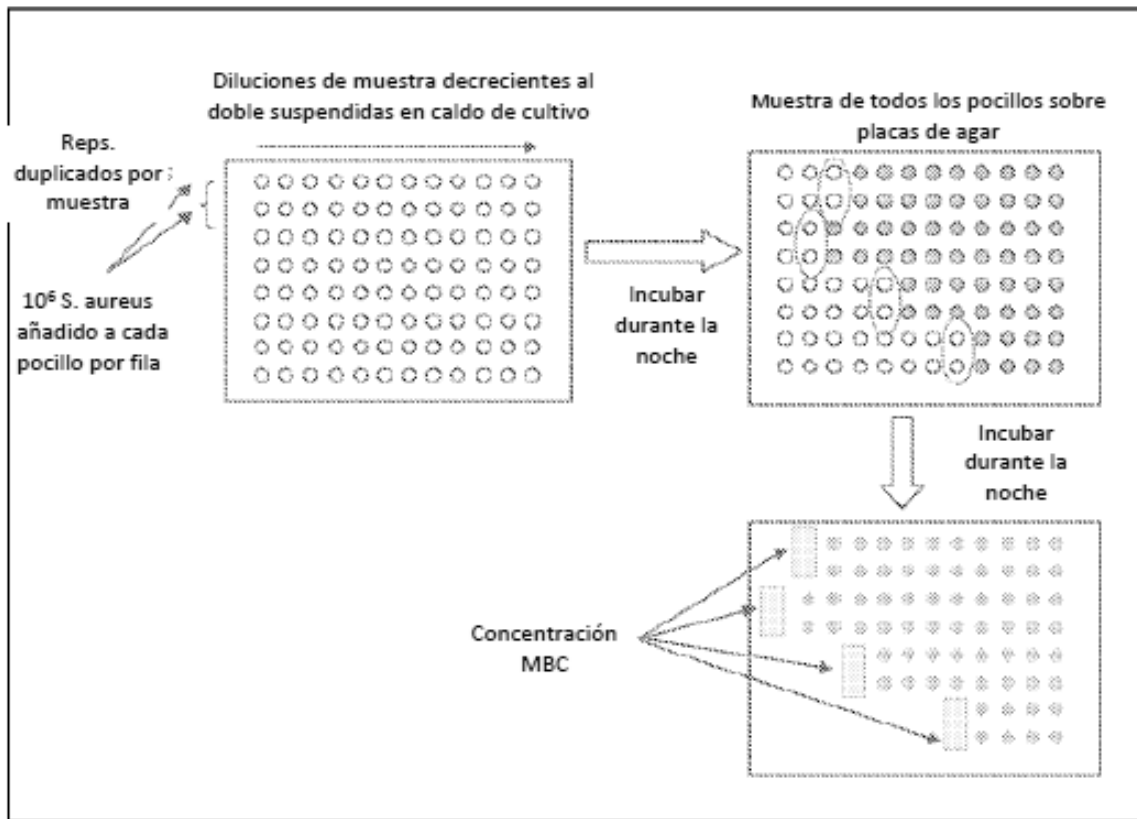


FIGURA 13

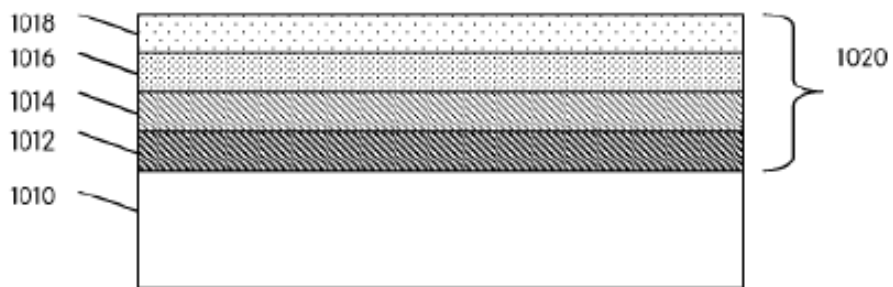


FIGURA 14

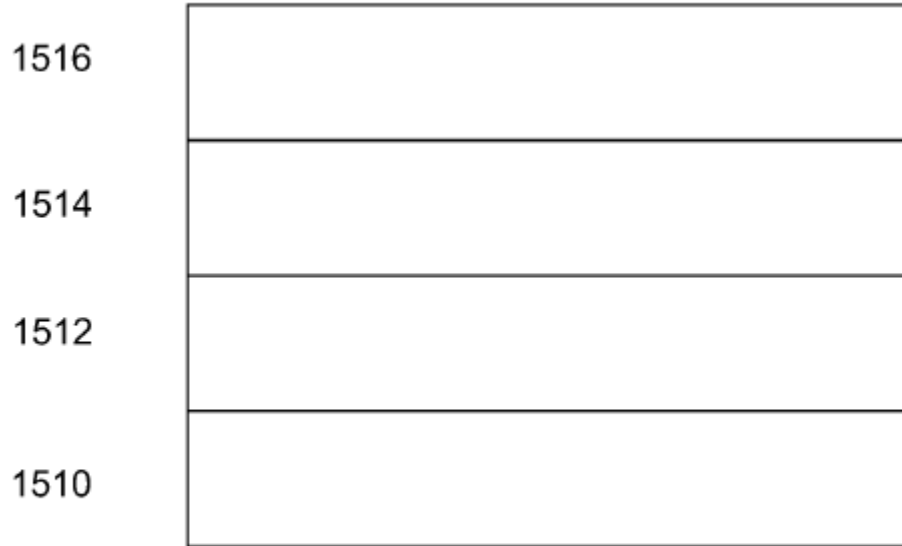


FIGURA 15

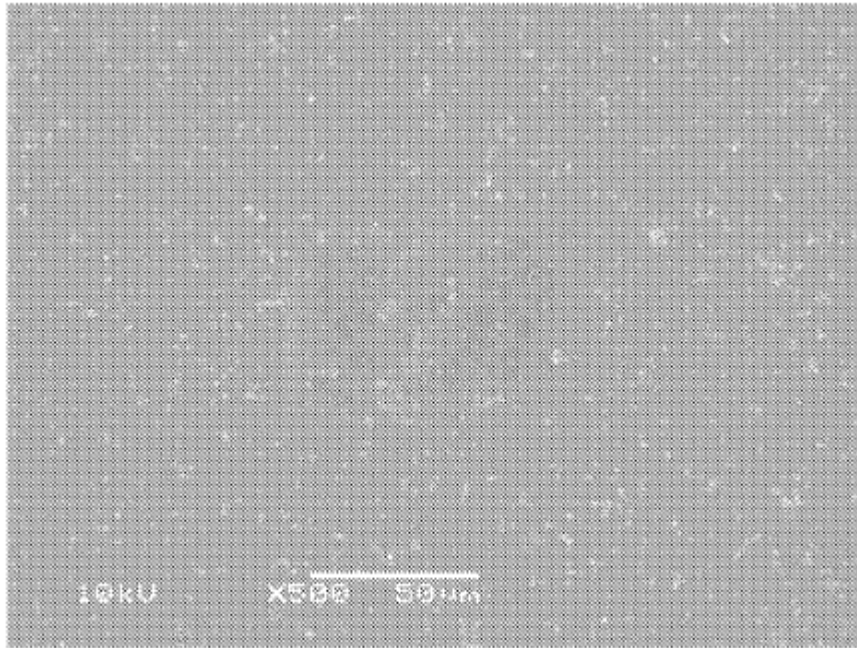


FIGURA 16

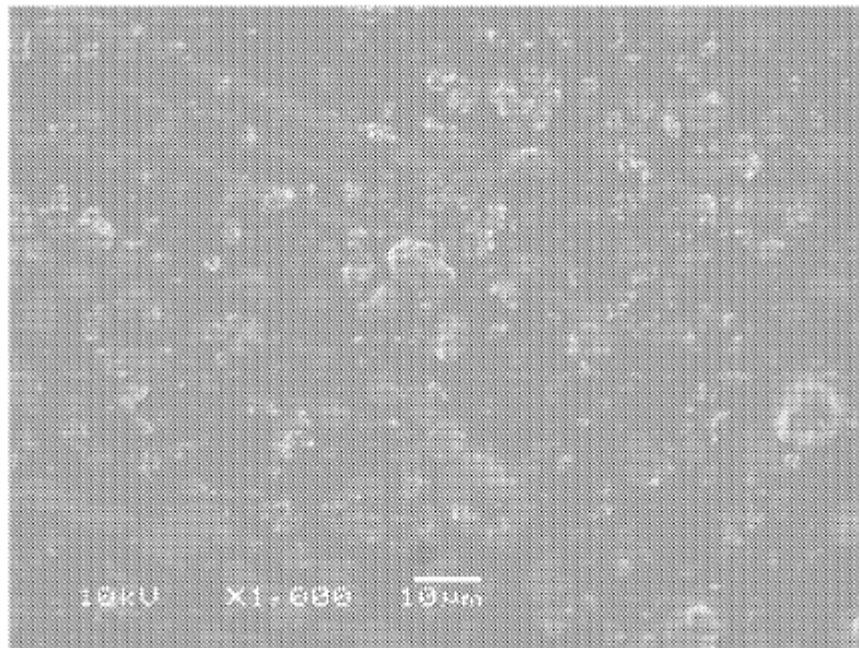


FIGURA 17

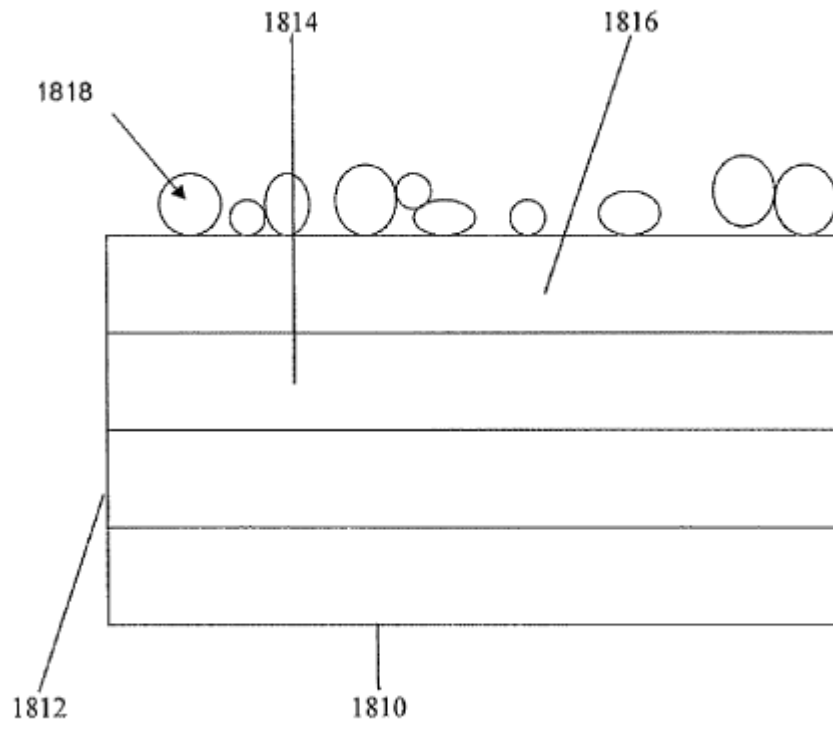


FIGURA 18

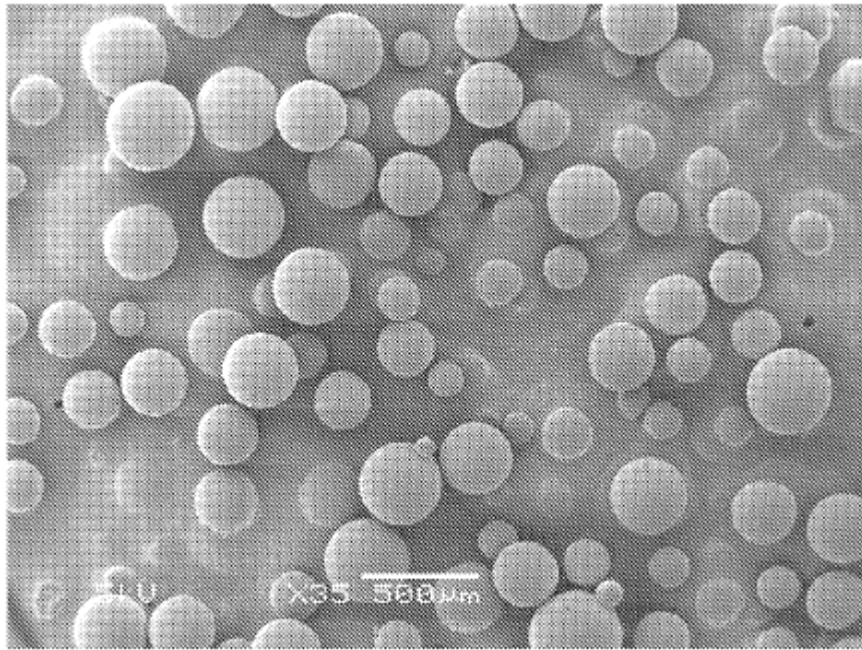


FIGURA 19

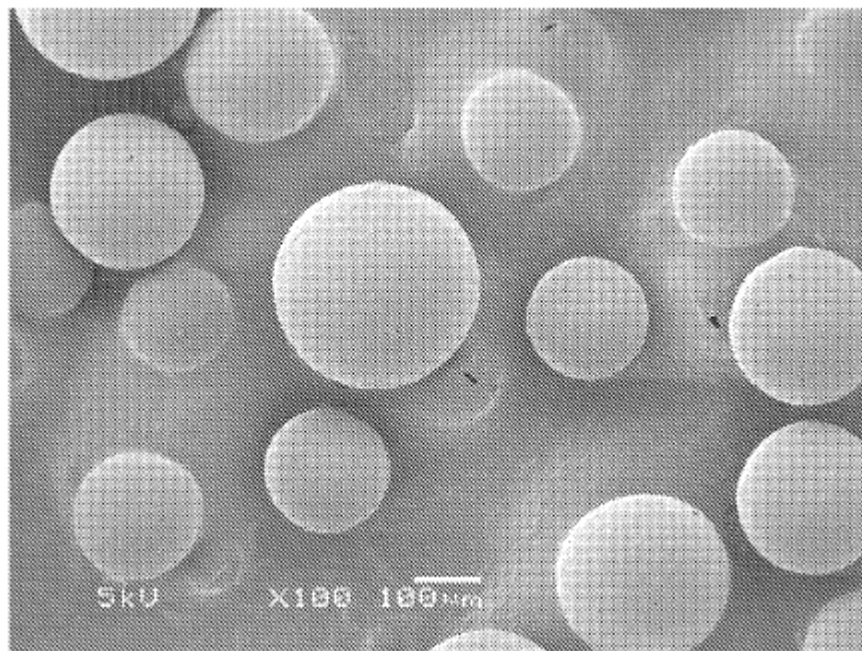


FIGURA 20

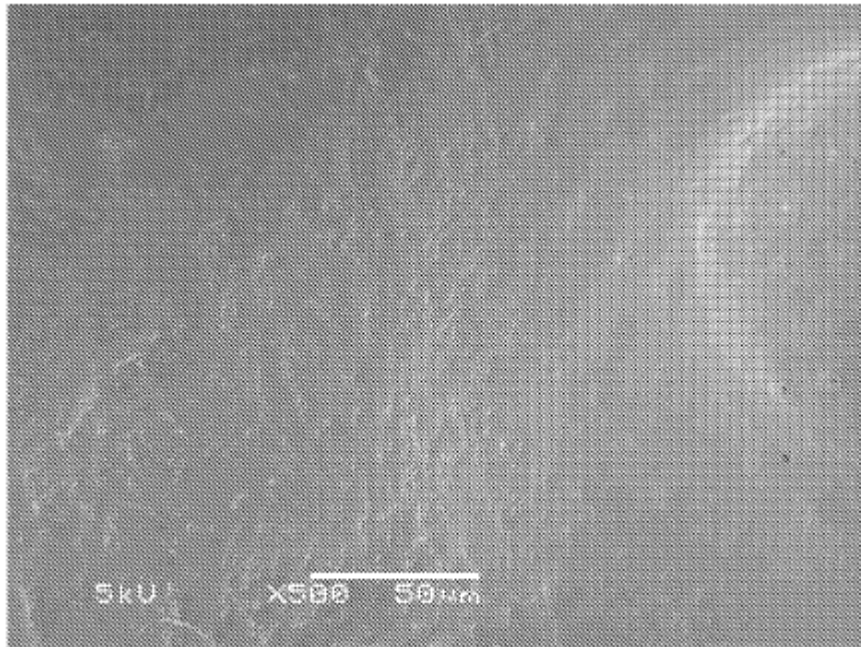
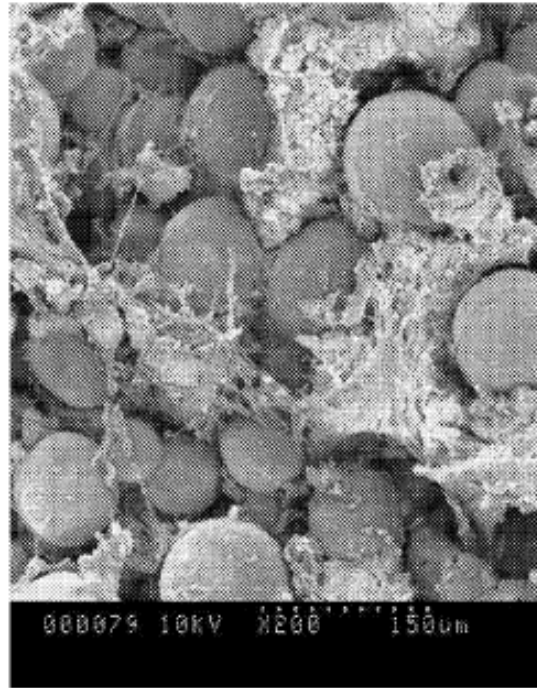
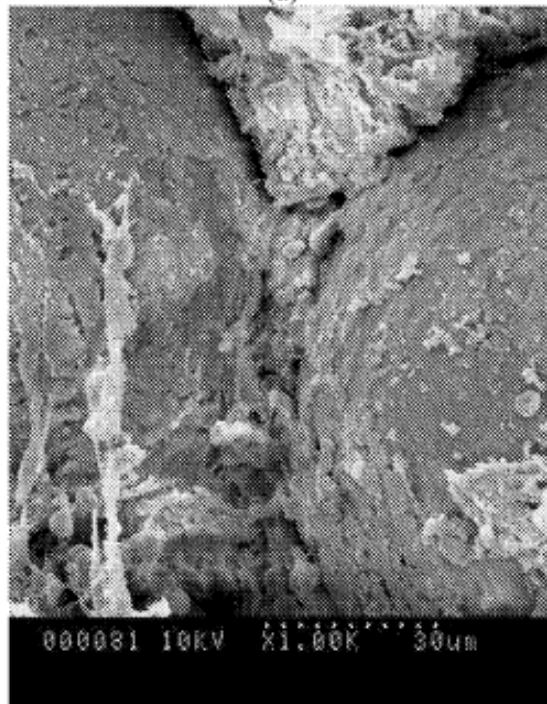


FIGURA 21

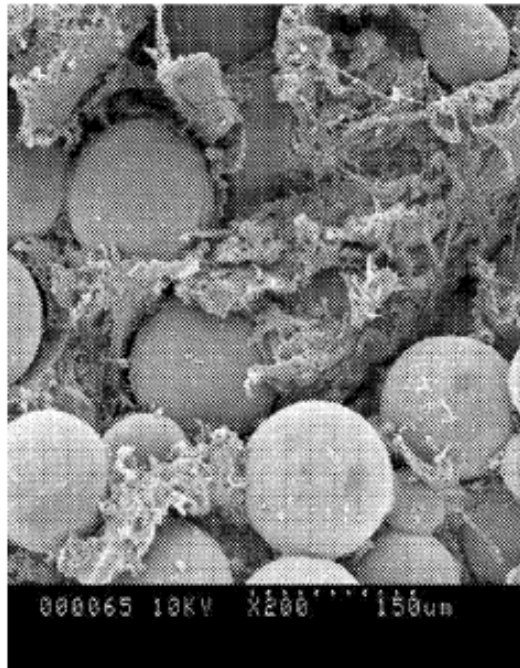


(a)

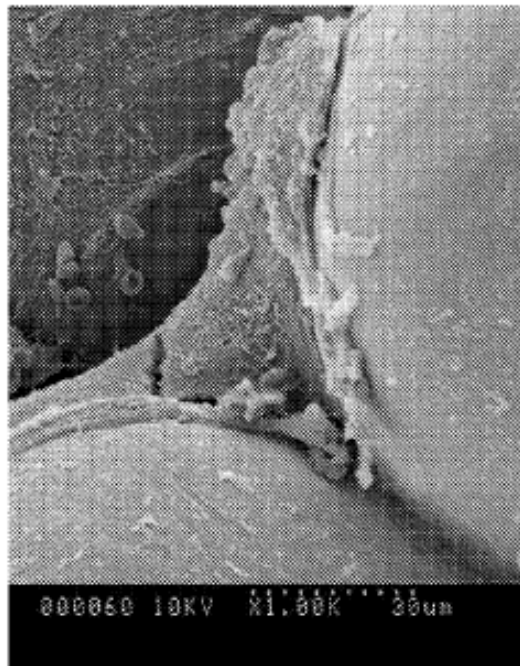


(b)

FIGURA 22

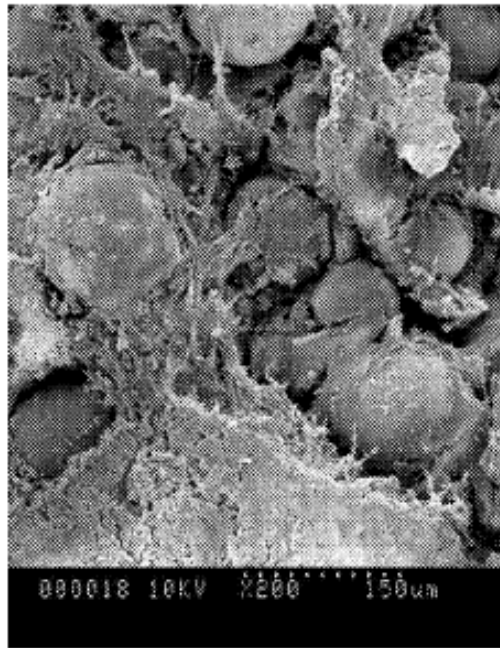


(a)



(b)

FIGURA 23

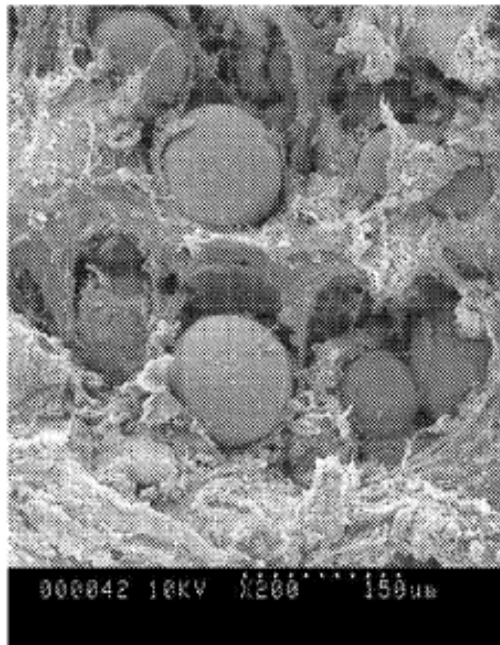


(a)

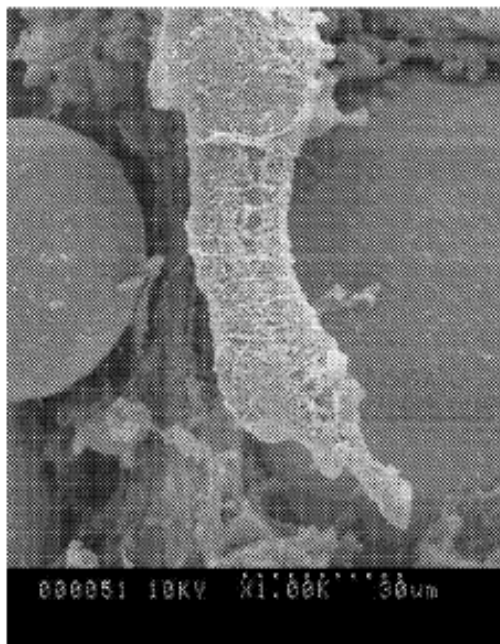


(b)

FIGURA 24



(a)



(b)

FIGURA 25



FIGURA 26

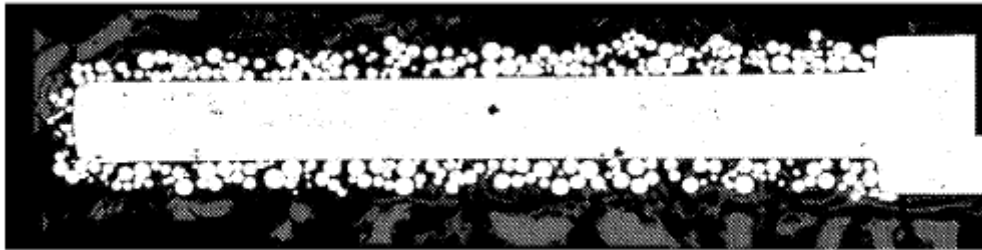


FIGURA 27



FIGURA 28



FIGURA 29

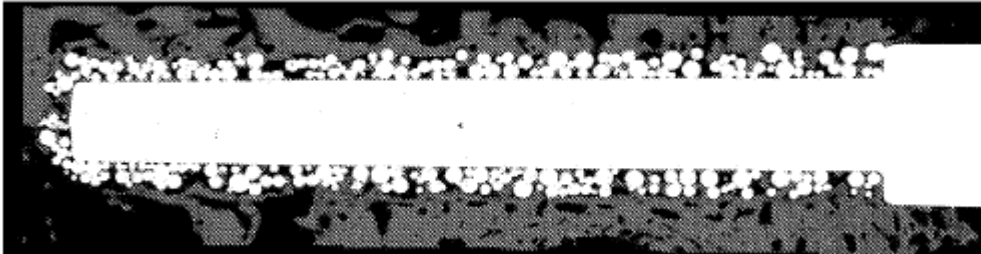
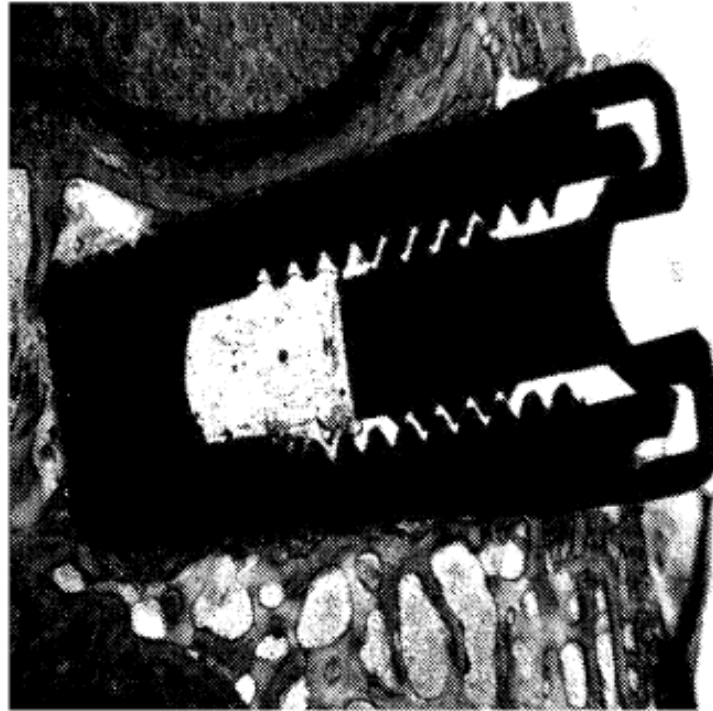


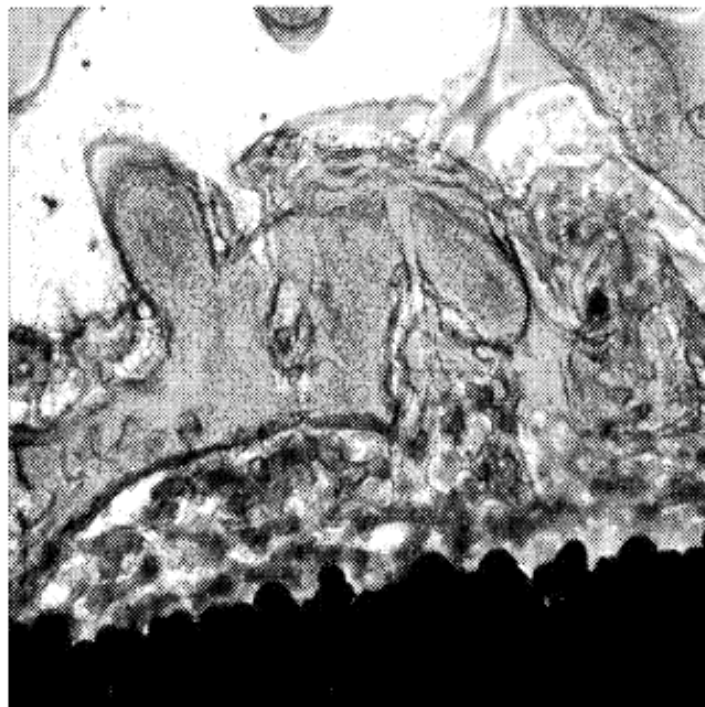
FIGURA 30



FIGURA 31

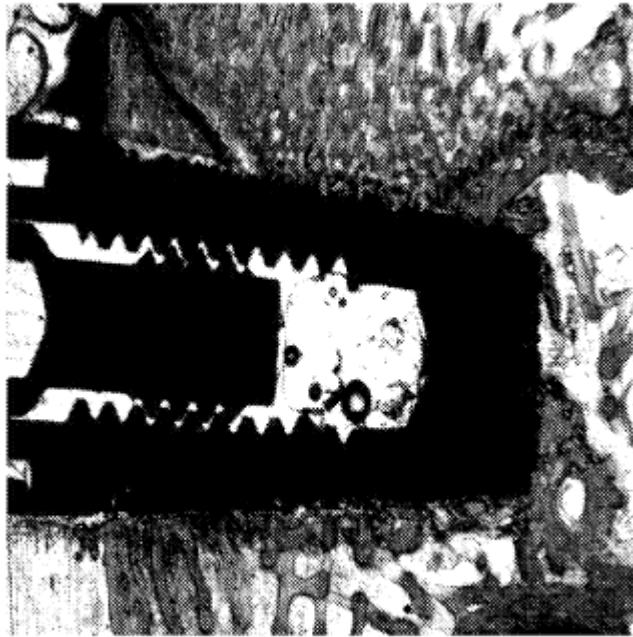


(a)



(b)

FIGURA 32

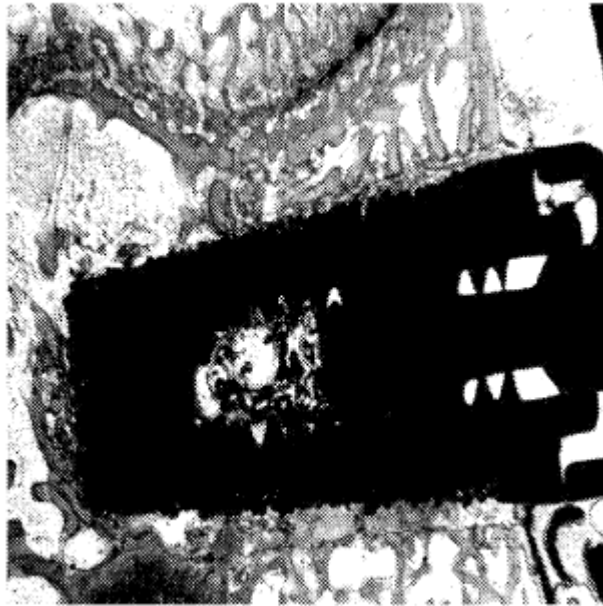


(a)

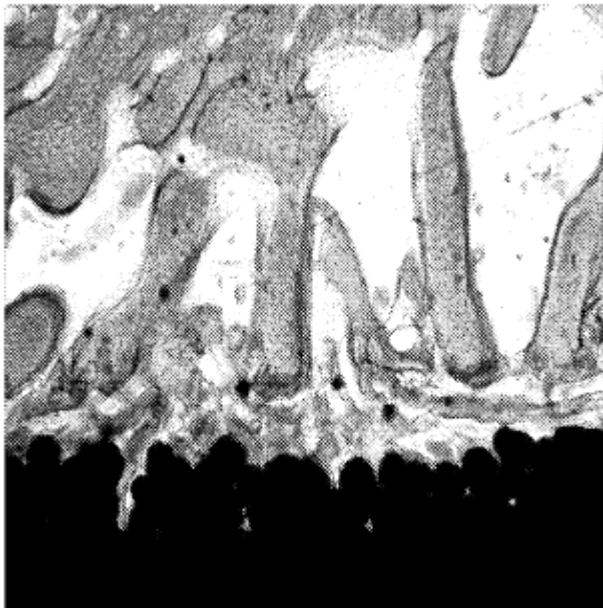


(b)

FIGURA 33

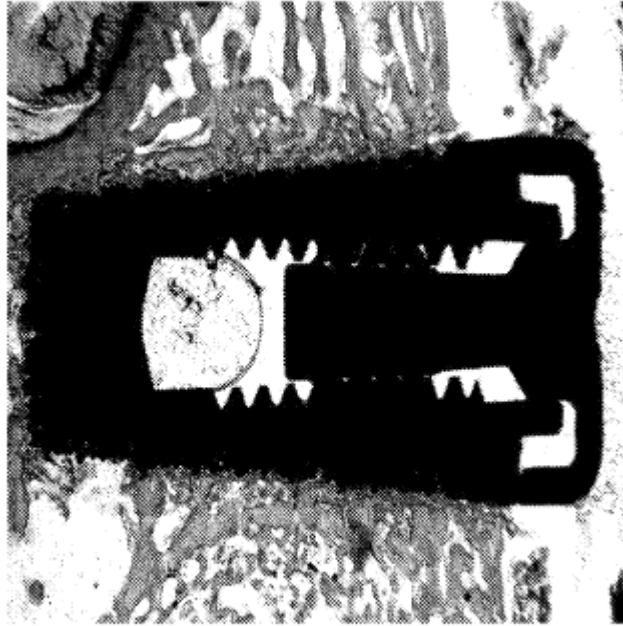


(a)

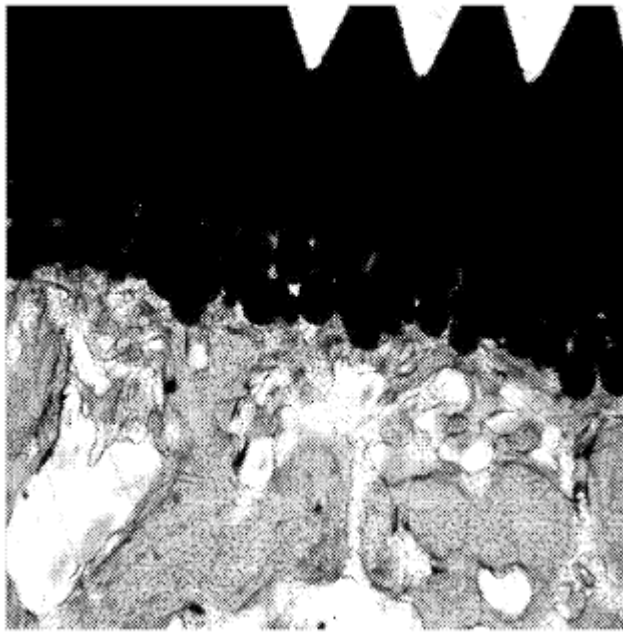


(b)

FIGURA 34

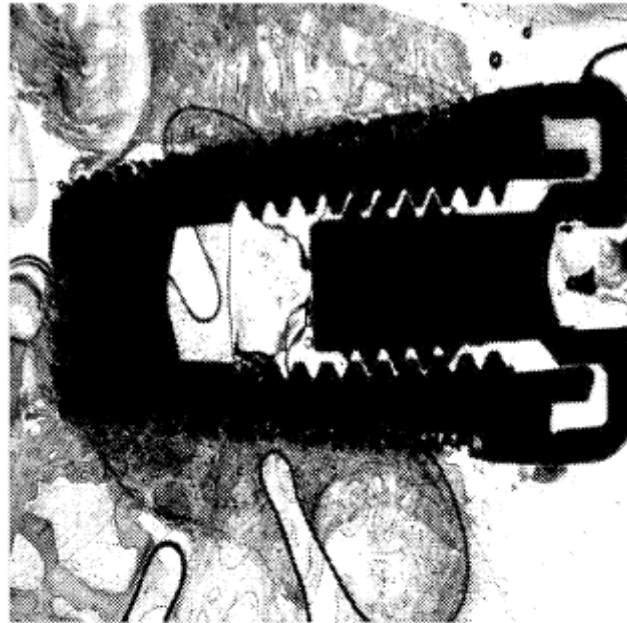


(a)

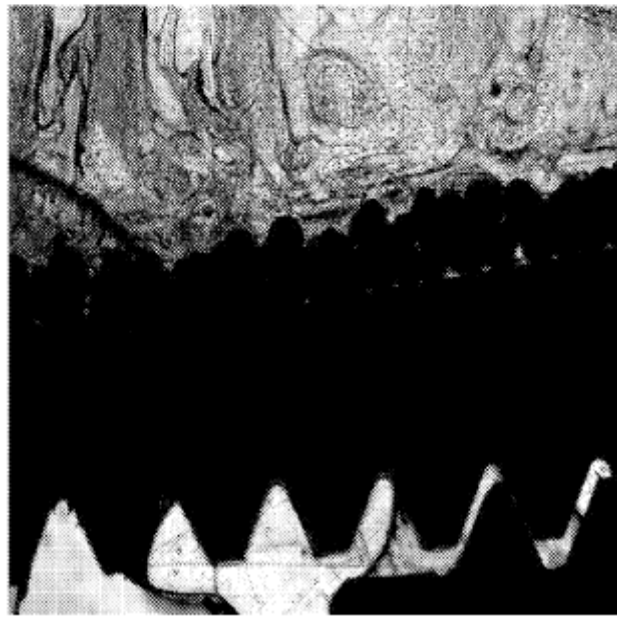


(b)

FIGURA 35

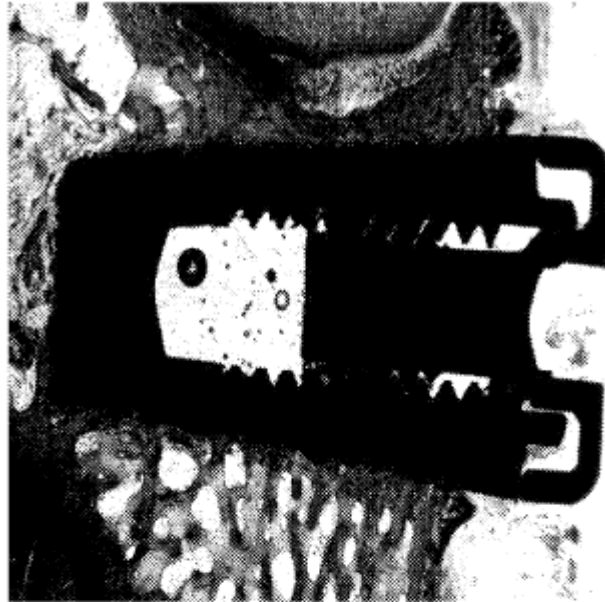


(a)

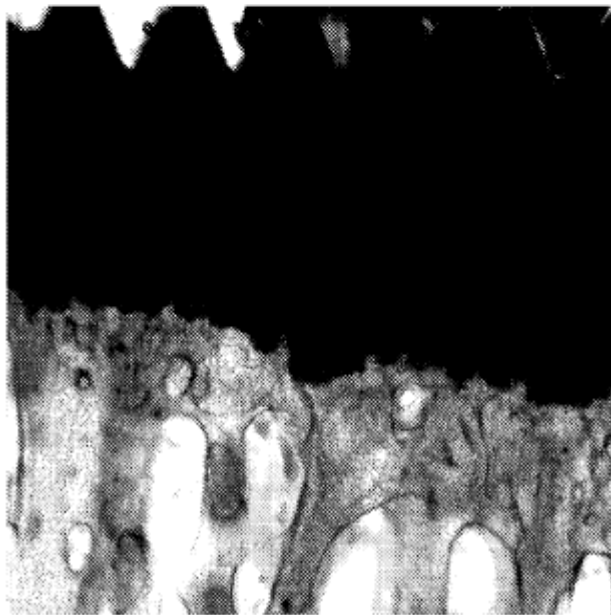


(b)

FIGURA 36



(a)



(b)

FIGURA 37

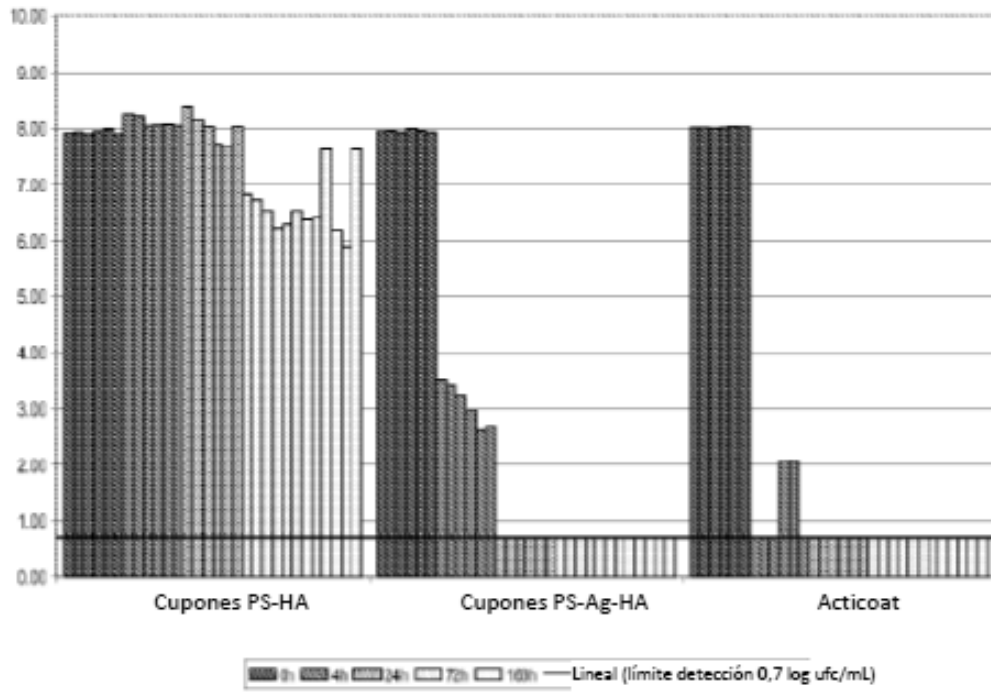


FIGURA 38