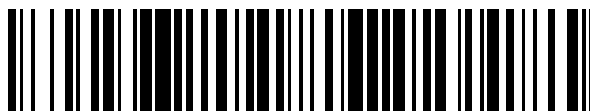


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 628 045**

51 Int. Cl.:

C04B 41/83 (2006.01)

A61K 6/02 (2006.01)

A61L 27/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **05.09.2012 PCT/EP2012/067286**

87 Fecha y número de publicación internacional: **14.03.2013 WO13034583**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **05.09.2012 E 12753522 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.03.2017 EP 2753594**

54 Título: **Procedimiento de preparación de implantes cerámicos para fines médicos**

30 Prioridad:

06.09.2011 EP 11180268
06.09.2011 US 201161531386 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
01.08.2017

73 Titular/es:

VITA ZAHNFABRIK H. RAUTER GMBH & CO. KG
(100.0%)
Spitalgasse 3
79713 Bad Säckingen, DE

72 Inventor/es:

SCHÖNE, ANDRE;
FISCHER, JENS;
SCHRÖDER, KARSTEN;
STEFFEN, HARTMUT;
BESCH, WILFRIED;
VOGELSANG, ANDREAS;
WELTMANN, KLAUS-DIETER y
NEBE, BARBARA

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 628 045 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Procedimiento de preparación de implantes cerámicos para fines médicos

5 La presente invención se refiere a un procedimiento de preparación de implantes cerámicos para fines médicos que tienen una superficie que forma una adhesión permanente a tejidos celulares, especialmente células óseas, a un implante que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención y al uso del implante según la invención.

10 El diseño de superficies cerámicas en implantes, especialmente en implantes dentales, se encuentra aún en sus inicios en comparación con los implantes metálicos. Los productos disponibles en el mercado se texturizan la mayoría de forma rugosa mediante tratamiento con chorro de arena y así garantizan un mejor anclaje mecánico en el tejido celular en comparación con superficies lisas. Sin embargo, requieren un tiempo relativamente prolongado para la osteointegración en comparación con las superficies muy desarrolladas de implantes de titanio. Por lo tanto, en combinación con implantes cerámicos de una parte como es habitual hoy en día existe un riesgo adicional en la osteointegración de estos implantes.

La superficie tratada con chorro de arena no es óptima para la interfaz entre la cerámica y el hueso circundante.

15 Esta desventaja podría eliminarse mediante la aplicación de química húmeda de polímeros tales como polialilamina o proteínas o moléculas de matriz, tales como colágenos, fibronectina u osteonectina. Sin embargo, estos tienden a adherirse débilmente a las superficies expuestas de los implantes, y puede producirse una fractura temprana de la interfaz. Cuando se emplean estimulantes celulares (por ejemplo, BMP o interleucinas), los productos no pueden esterilizarse por la termoinestabilidad de las proteínas y, por tanto, difícilmente son apropiados para su uso clínico en implantología.

El documento US-A-2009/0176191 desvela el revestimiento de superficies cerámicas con una película fina de titanio. Sin embargo, no se proporciona información relativa a la durabilidad de la adhesión de esta capa y se desbarata la ventaja de las cerámicas libres de metal como material para implantes.

25 El documento WO-A-2007/019323 describe un procedimiento de revestimiento de cerámica de zirconia estabilizada con Mg, que no es apropiado para el contacto óseo. Además, la cerámica debe tener una rugosidad inferior a 10 nm como condición previa.

30 El documento US-A-4.757.014 desvela un tratamiento con plasma de plásticos para aplicar a los mismos primero una capa de un polímero o un compuesto funcionalizado con silano para la inmovilización de proteínas y, posteriormente, una proteína biológicamente activa. El tratamiento con plasma se lleva a cabo con un plasma de radiofrecuencia (10-125 kHz) a de 10 mTorr a 10 Torr (de baja presión a presión atmosférica) en aire, oxígeno, dióxido de carbono, argón, helio, óxidos de nitrógeno o vapor de agua para producir grupos funcionales para la inmovilización de proteínas y enzimas biológicamente activas.

35 Los revestimientos en la cerámica como se describe en el documento GB-A-2 407 523 tampoco solucionan suficientemente el problema de una formación de contacto mejorada entre las células y el implante injertado. En la presente patente, los revestimientos de tipo cerámica se aplican mediante pulverización de plasma, pulverización de plasma al vacío, pulverización de plasma al aire o revestimiento con combustible oxígeno de alta velocidad (HVOF).

40 El documento WO 01/85635 A desvela un procedimiento de revestimiento de la superficie de un sustrato inorgánico de vidrio, dióxido de silicio, cerámica o carbono, procedimiento que incluye una etapa de limpieza de la superficie del sustrato mediante el sometimiento de la superficie a un plasma de gas reductor, una etapa de activación de la superficie mediante la generación de radicales en la superficie del sustrato mediante el sometimiento de la superficie a un plasma de gas reductor y la formación de una primera capa en la superficie del sustrato usando un procedimiento de polimerización potenciado con plasma empleando uno o más monómeros que comprenden monómeros con un peso molecular suficientemente bajo para que permanezcan en su estado gaseoso en el plasma de gas, seleccionados del grupo que consiste en alcanos C₁-C₁₆, alquenos C₂-C₁₆, alquinos C₂-C₁₆, estireno, monómeros aromáticos de compuestos de estireno, monómeros de compuestos de vinilo y acrilato.

50 El documento WO 2009/103775 A desvela un procedimiento para el revestimiento de una superficie de un cuerpo básico de cerámica con un compuesto de titanio, que comprende las etapas de (i) proporcionar un material de cerámica preformado; (ii) al menos una etapa de activación de superficie de dicho material de cerámica usando un plasma para la preparación de la superficie con plasma-química en el que el plasma comprende iones de alta energía; (iii) al menos una etapa de aplicación de una capa de adhesión de compuesto de titanio a dicho material cerámico mediante un revestimiento asistido por plasma en el que el revestimiento asistido por plasma se lleva a cabo en versión por impulsos y/o no por impulsos; (iv) al menos una etapa de aplicación de una capa de compuesto de titanio funcional mediante revestimiento asistido por plasma por impulsos.

55 El documento CH 702 731 A está relacionado con la fabricación de una parte que comprende un sustrato y un revestimiento elastomérico, que comprende: (a) opcionalmente, tratar el sustrato para generar grupos activos en la superficie; (b) aplicar al sustrato una primera composición que comprende al menos un primer material elastomérico,

al menos un silano y opcionalmente al menos un agente adhesivo para formar una capa intermedia; (c) aplicar una segunda composición que comprende un segundo material elastomérico para formar el revestimiento; y (d) hibridar la parte formada.

5 La producción de superficies químicamente reactivas con polímeros de plasma [K. S. Siow, L. Britcher, S. Kumar, H. J. Griesser, Plasma Process. Polym. 3 (2006), 392-418] es sustancialmente más adecuado. Esta revisión describe principalmente plasmas excitados por radiofrecuencia (RF) (de 10 kHz a 1 MHz) en la región de baja presión para producir revestimientos que tienen un espesor de 50-500 nm. Como alternativa, los plasmas de microondas (de 1 MHz a 20 GHz) también pueden usarse para esta finalidad [Finke, B.; Lüthen, F.; Schröder, K.; Mueller, P. D.; Bergemann, C.; Frant, M.; Ohl, A.; Nebe, J. B. Positively charged plasma polymerized titanium boosts osteoblastic focal contact formation in the initial adhesion phase, Biomaterials 28 (2007), 4521-4534].

10 Puleo DA y col. informan en Biomaterials 2002 mayo; 23(9):2079-87 que la inmovilización de biomoléculas en superficies permite tanto la localización como la retención de moléculas en la interfaz célula-biomaterial. Puesto que los biomateriales metálicos usados para implantes ortopédicos y dentales poseen una escasez de grupos funcionales reactivos, la modificación biomolecular de estos materiales supone un desafío. En el presente trabajo se investigó el uso de una estrategia de modificación de una superficie de plasma para permitir la inmovilización de moléculas bioactivas en un metal "bioinerte". Las condiciones durante la polimerización por plasma de la alilamina en Ti-6Al-4V se variaron para producir 5 ("bajo") y 12 ("alto") grupos NH_2/nm^2 . Se usaron esquemas de carbodiimida de una y dos etapas para inmovilizar lisozima, una biomolécula modelo, y proteína morfogénica ósea 4 (BMP-4) sobre las superficies aminadas. Ambos esquemas podrían variarse para controlar la cantidad de proteína unida, pero el procedimiento de una etapa destruyó la actividad de lisozima inmovilizada debido a la reticulación. A continuación se inmovilizó BMP-4 usando el esquema de dos etapas. Aunque la BMP unida a las superficies de NH_2 tanto bajo como alto inicialmente era capaz de inducir actividad fosfatasa alcalina en células C3H10T1/2 pluripotentes, únicamente las superficies con gran cantidad de grupos amino eran efectivas tras la retirada de proteína débilmente unida mediante incubación en el medio de cultivo celular.

15 Sin embargo, la adhesión de los revestimientos preparados de este modo en titanio es más bien mala. Las superficies de cerámica tienen un comportamiento similar. Las fuerzas de adhesión se reducen adicionalmente por las grandes diferencias de material mecánicas entre el sustrato de cerámica y el revestimiento de tipo polímero, lo que resulta en una adhesión de capa más reducida.

20 Un objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento para preparar un implante que garantice una curación y osteointegración mejoradas.

25 El objeto de la presente invención se logra mediante un procedimiento para fabricar un implante cerámico con una superficie que forma una adhesión permanente a tejidos de células óseas, en el que la superficie proporciona una osteointegración mejorada, comprendiendo el procedimiento la etapa de

30 - un tratamiento previo del material cerámico con la superficie en el que dicha superficie del material cerámico se expone a un plasma de acondicionamiento, que se produce mediante corriente continua (CC) o corriente alterna (CA), tal como alta frecuencia o radiofrecuencia (HF, RF), o microondas (MW) a baja presión, seguido de una segunda etapa que es

35 - un tratamiento con un plasma reactivo en el que se añade un compuesto orgánico al plasma para la aplicación al menos parcial de una fase orgánica a dicha superficie en el que el compuesto orgánico se selecciona del grupo que consiste en aminas alifáticas, aminas cíclicas, aminas insaturadas y aromáticas así como combinaciones de las mismas.

40 De acuerdo con la invención, el plasma se produce mediante corriente continua (CC) o corriente alterna (CA), tal como alta frecuencia o radiofrecuencia (HF, RF), o microondas (MW) a baja presión, típicamente de 0,1 Pa a 0,9 kPa. La presente invención incluye plasmas de MW y RF a presiones de 100 kPa a 500 kPa (intervalo de presión normal).

45 En una realización del procedimiento según la invención, el plasma puede emplearse con gas inerte o con mezcla de oxígeno, hidrógeno, agua, peróxido de hidrógeno.

50 Los materiales cerámicos que forman el implante cerámico que puede usarse en el procedimiento según la invención se seleccionan, en particular, del grupo que consiste en cerámica de óxido que contiene leucita o sin leucita, cerámica de feldespato.

55 De acuerdo con el procedimiento de la invención, la fase orgánica está formada del compuesto orgánico seleccionado del grupo que consiste en aminas alifáticas, aminas cíclicas, aminas insaturadas y aromáticas así como combinaciones de las mismas. Los compuesto orgánicos pueden ser, en particular, etilendiamina, heptilamina, diaminopropano, ciclopropilaminas (sustituidas), diaminociclohexanos, alilamina, dimetilformamida, heterociclos que contienen nitrógeno, tales como azirinas, pirroles, piridinas, piperidinas o pirrolidinas.

La presente invención se refiere a un implante cerámico que puede obtenerse mediante el procedimiento según la invención y a un implante cerámico provisto de un revestimiento al menos parcial por una fase orgánica. Dicho implante cerámico provisto de un revestimiento al menos parcial por una fase orgánica tiene una fase orgánica con un espesor de 1 nm a 10 μ m. El revestimiento es resistente de forma ventajosa a esfuerzo mecánico externo, en particular, resistente a los arañazos. El revestimiento es estable de forma ventajosa a lo largo del período de tiempo de un año en su adhesividad.

La presente invención se refiere a un material de implante que tiene un revestimiento al menos parcial, resistente a los arañazos, de una fase orgánica.

La presente invención también se refiere al uso de dicho implante cerámico, especialmente en el campo de la ortopedia o dental.

Entre los plasmas adecuados para crear una interfaz para la funcionalización de acuerdo con el procedimiento según la invención se incluyen los siguientes, en particular:

plasmas de CC o HF (plasmas de alta frecuencia, entre los que se incluye plasmas de RF y microondas, de 0 Hz a 10 GHz) en el intervalo de presión baja, es decir, de 10^{-1} Pa a 1 kPa, preferentemente alrededor de 10 Pa a 1 kPa, que están acoplados de forma inductiva y/o capacitiva. Los plasmas también pueden pulsarse con ciclos de trabajo (la relación de plasma en tiempos a la duración del periodo) de 10^{-6} a 0,9, ventajosamente de 0,05 a 0,5, de manera más adecuada de 0,1 a 0,3. También pueden emplearse plasmas de presión normal, tales como barreras de descargas, que tienen al menos una barrera dieléctrica en el espacio de descarga o se llevan a cabo como una descarga coplanaria. La frecuencia operativa de la tensión alterna (pulsada) aplicada es de 50 Hz a 500 Hz a tensiones en un intervalo de 1 a 10 kV. Además, los chorros de plasma son adecuados. Este término se refiere a fuentes de plasma en las que el plasma producido se sopla mediante la corriente de gas de trabajo empleado fuera de una abertura al espacio circundante. Pueden hacerse funcionar con tensión continua pulsada (de 1 a 15 kV a 10 a 25 kHz), MF (de 1 a 5 kV a 50 kHz) o microondas (por ejemplo, 1 - 10 GHz), así como HF (por ejemplo, 1 - 50 MHz). En este procedimiento, el plasma se quema a una presión operativa de 1 a 10^5 Pa. El procedimiento según la invención puede emplear plasmas en gases inertes, pero también son posibles mezclas de oxígeno, hidrógeno, agua, peróxido de hidrógeno. Los plasmas también pueden quemarse en el último como sustancias puras.

Un tratamiento previo de plasma adecuado de manera correspondiente proporciona una superficie que tiene un contenido de carbono de < 25 % (medición XPS (espectroscopía de fotoelectrones emitidos por rayos X)), preferentemente < 20 % (medición XPS). La superficie tiene grupos que contienen oxígeno reactivo químicamente y radicales libres, que permiten una unión permanente a la funcionalización que contiene nitrógeno.

En una realización, esta etapa de plasma puede combinarse directamente con una segunda etapa de plasma en un reactor sin aireamiento intermedio. Por lo tanto, el plasma correspondiente diseñado para un tratamiento previo se aplica en la superficie de cerámica hasta que el contenido de carbono típicamente del 35-80% (medición XPS), que corresponde con una relación C/Zr de 1,5-20 en el caso de YSZ (zirconia estabilizada con itria), se ha reducido a valores inferiores al 25 %, preferentemente < 20 %, que corresponde con una relación C/Zr de < 1,3, preferentemente < 0,8, en el caso de YSZ (zirconia estabilizada con itria).

Sin quedar limitado a dicha explicación o a la hipótesis subyacente a la explicación, el procedimiento de acuerdo con la invención para la funcionalización proporciona una funcionalización de adherencia firme, estable al agua a largo plazo de la superficie, que incluye grupos amino introducidos, en particular, y puede causar la adsorción de glucoproteínas del entorno biológico en el que se ubica el implante. La deposición de glucoproteínas en la superficie de implante es una de las primeras etapas de la osteointegración. El procedimiento de acuerdo con la invención permite la funcionalización, de forma que se conserva la rugosidad necesaria para el anclaje mecánico y otras propiedades de material importantes para la unión entre el tejido y el implante.

En una realización del procedimiento según la invención, el plasma actúa en presencia de nitrógeno, amoníaco y/o al menos un compuesto que contiene nitrógeno, especialmente orgánico, en la superficie de los implantes cerámicos.

De acuerdo con la invención, al menos un compuesto orgánico que contiene nitrógeno se selecciona del grupo de aminas alifáticas, aminas cíclicas, aminas insaturadas y aminas aromáticas. Por lo tanto, en particular, las siguientes sustancias deben mencionarse como ejemplo: etilendiamina, heptilamina, diaminopropano, ciclopropilaminas (sustituidas), diaminociclohexanos, alilamina, dimetilformamida, heterociclos que contienen nitrógeno, tales como pirroles.

Típicamente, el plasma es un plasma de microondas, un plasma de CC o RF (radiofrecuencia, de 0 Hz a 10 GHz) en el intervalo de presión baja, es decir, de 0,1 Pa a 1 kPa, preferentemente alrededor de 10 Pa a 1 kPa. El acoplamiento de la energía puede efectuarse de forma inductiva y/o capacitiva. El plasma debe pulsarse de forma ventajosa con ciclos de trabajo de 10^{-6} a 0,9, ventajosamente de 0,05 a 0,5, de manera más adecuada de 0,1 a 0,3. También pueden emplearse plasmas de presión normal, tales como barreras de descargas, que tienen al menos una barrera dieléctrica en el espacio de descarga o se llevan a cabo como una descarga coplanaria. La frecuencia operativa de la tensión alterna (pulsada) aplicada es de 50 Hz a 500 Hz a tensiones en un intervalo de 1 a 10 kV.

Además son adecuados chorros de plasma atmosférico. Este término se refiere a fuentes de plasma en las que el plasma producido se sopla mediante el flujo de gas de trabajo que se descarga desde la boquilla de chorro al espacio circundante. Pueden hacerse funcionar con tensión continua pulsada (de 1 a 15 kV a 10 a 25 kHz), MF (de 1 a 5 kV a 50 kHz) o microondas (1 - 10 GHz), así como HF (1 - 50 MHz). En este procedimiento, el plasma se quema a unas presiones operativas de 1 a 10^5 Pa. Preferentemente pueden aplicarse plasmas anisotérmicos.

Tras el contacto con los implantes preparados de acuerdo con la invención, las proteínas se adsorben y las células responden con una fijación inicial significativamente mejorada. En la propagación celular se podían detectar propagaciones celulares visiblemente intensificadas en comparación con superficies no tratadas, también en la adhesión de las células, que literalmente se funden en la topografía del sustrato.

Esto resulta en un acortamiento significativo del tiempo de osteointegración y, además, la mencionada funcionalización es resistente a la esterilización y estable a largo plazo.

En una realización, el implante cerámico de acuerdo con la invención tiene un sustrato orgánico en su superficie, especialmente en un espesor sustancialmente uniforme de 0,1 a 15 nm, preferentemente de 1 a 10 nm.

En una realización específica, la superficie biológicamente activa se aplica en un reactor de plasma de alto vacío, es decir, a los implantes que ya se han estructurado morfológicamente. Los reactores de plasma de alto vacío pueden ser bien reactores de microondas (MW, 2,45 GHz), de radiofrecuencia (RF, 13,56 MHz o 27,12 MHz) de placa paralela o plasmas acoplados de forma inductiva (reactores ICP, 13,56 MHz o 27,12 MHz). La energía eléctrica se acopla, por ejemplo, a baja presión (típicamente desde 0,1 - 1 kPa), de modo que se enciende y conserva por un tiempo el plasma. La secuencia de procedimiento consiste típicamente en dos partes:

1. Exposición a un plasma de acondicionamiento en presencia de argón, oxígeno, nitrógeno, aire, tetrafluoruro de carbono o mezclas de los mismos durante un tiempo suficiente para activar la superficie. La duración correspondiente es sabida por el experto y normalmente es de 10^{-3} a 10^3 s, preferentemente de 1 s a 100 s.

2a. Un plasma reactivo en el que se producen superficies biológicamente activas mediante el mantenimiento de plasmas en aminas alifáticas (tales como etilendiamina, heptilamina, diaminopropano), aminas cíclicas (tales como ciclopropilamina, diaminociclohexanos) o aminas insaturadas (tal como alilamina) (para más ejemplos, véase anteriormente) con o sin dilución de gas inerte (Ar, He, Xe) con o sin mezclar gases reactivos (NH_3 , N_2 , aire) con moléculas que contienen nitrógeno, tales como nitrógeno y/o amoniaco.

2b. Como alternativa también pueden emplearse hidrocarburos alifáticos (metano, etano, propano, n-butano, isobutano), hidrocarburos insaturados (etileno, acetileno, propileno, butadieno), hidrocarburos cíclicos (ciclopropano, ciclohexano) o hidrocarburos aromáticos (benceno, tolueno) con o sin dilución de gas inerte y con o sin mezclas que contienen nitrógeno, tales como amoniaco (NH_3), hidrógeno o aminas. Por lo tanto, también pueden producirse superficies de carbono y activarse posteriormente con plasmas que contienen nitrógeno (N_2 , NH_3 , H_2 o aminas).

En otra realización del procedimiento según la invención, los implantes con la superficie de cerámica se fijaron a un motor mediante un medio de recepción y se rotaron. Un chorro de plasma operado en argón (1,1 MHz) se pasa sobre los implantes con o sin mezcla de oxígeno de una forma que toda su longitud se activa. Cualquier adición por mezcla de oxígeno se detiene y, posteriormente, el acondicionado se efectúa mediante la mezcla de aminas alifáticas (por ejemplo, etilendiamina, heptilamina, diaminopropano), aminas cíclicas (por ejemplo, ciclopropilamina, diaminociclohexanos) o aminas insaturadas (por ejemplo, alilamina).

La invención se ilustra adicionalmente por los siguientes ejemplos.

Ejemplo 1:

La superficie biológicamente activa se aplica en un reactor de plasma al vacío a los implantes que ya se han estructurado morfológicamente. El reactor de plasma al vacío V55G (Plasma-finish, Schewdt, Alemania) está fabricado con aluminio y tiene las dimensiones 40 x 45 x 34 cm³ (ancho x profundidad x altura). El plasma se enciende mediante una fuente de plasma de microondas (microondas, MW, 2,45 GHz), que acopla su energía al reactor a través de un espejo parabólico de microondas. Los implantes se mantienen en un medio de rotación que causa la rotación de los implantes en el reactor tanto a 8 revoluciones/min como a 120 revoluciones/min alrededor de su propio eje.

Para acondicionar las superficies del implante, el reactor primero se expone a vacío a 6 Pa, seguido de la introducción de una mezcla de oxígeno/argón con caudales de 100 sccm O_2 y 25 sccm Ar (sccm = centímetros cúbicos estándar por minuto), que se estabiliza a 0,5 mbar en un minuto. Con una potencia de microondas de 500 W, un plasma continuo (cw) se enciende durante un minuto en los parámetros mencionados (50 Pa, 100 sccm O_2 y 25 sccm Ar). Posteriormente, la mezcla de gases se bombea hacia el exterior (6 Pa). Las muestras permanecen al vacío.

En los implantes se ha formado una superficie que conlleva una adhesión muy fuerte del acabado biológicamente

activo posterior de la superficie.

Para el acondicionamiento biológicamente activo se ajusta una mezcla de argón (50 sccm) y alilamina (1,5 ml/15 min, es decir, 100 µl de líquido/min). Tras un periodo de un minuto, el plasma de MW (2,54 GHz) con una potencia de 500 W se enciende y pulsa (300 ms encendido, 1700 ms apagado) durante 240 s (24 s de manera eficaz). A continuación, la mezcla de gases se bombea hacia el exterior y el reactor se airea con nitrógeno.

Ejemplo 2:

Se aplicaron dos tipos de superficies de cerámica que se diferenciaban en su rugosidad. Las rugosidades cuadráticas medias R_q son 294 ± 3 nm y 747 ± 42 nm determinadas con el perfilador Dektak 3ST (Veeco, Santa Bárbara, EE.UU., radio del estilete de diamante estándar 2,5 µm, fuerza de estilete 30 mg, amplitud de escaneo 500 µm; 100 mediciones/muestra cada una de 500 µm de longitud con 3 muestras de un lote). En primer lugar, las superficies se expusieron a un plasma de acondicionamiento de Ar/O₂ (microondas, 2,45 GHz, 500 W, 50 Pa, 60 s) seguido por el tratamiento con el plasma reactivo (microondas, 2,45 GHz, 500 W, 50 Pa, 144 s efectivo) en presencia del precursor alilamina para la generación de una superficie bioactiva. Mediante análisis de superficie XPS (los resultados se muestran en la fig. 1A y B) se detectó contenido elevado en nitrógeno expresado como relación N/C entre el 25 y 30 %. La densidad de los grupos amino NH₂/C en la superficie era del 2-3 %.

La fig. 2A-D muestra el comportamiento de las células cuando entran en contacto con la superficie tratada según el ejemplo 2. Para observaciones de células morfológicas se cultivaron células de tipo osteoblasto humanas (línea celular MG-63, ATCC, CRL-1427, LGC Promochem, Wesel, Alemania) en el medio de Eagle modificado por Dulbecco, libre de suero, 1 % de gentamicina de Ratiopharm GmbH, Ulm, Alemania, a 37 °C en una atmósfera humidificada con un 5 % de CO₂ en las superficies de cerámica no tratadas así como modificadas durante 24 h, fijadas con un 4 % de glutaraldehído (1 h), se deshidrataron a través de una serie graduada de acetona, se secaron en un secador de punto crítico (K 850, EMITECH, Taunusstein, Alemania), se metalizaron por bombardeo con un dispositivo de revestimiento (SCD 004, BAL-TEC, Balzers, Lichtenstein) y se observaron en el microscopio electrónico de barrido (MEB, DSM 960A, Carl Zeiss, Oberkochen, Alemania).

Ejemplo 3:

Se aplicaron dos tipos de superficies de cerámica que se diferenciaban en su rugosidad. Las rugosidades cuadráticas medias R_q son 294 ± 3 nm y 747 ± 42 nm determinadas con el perfilador Dektak 3ST (Veeco, Santa Bárbara, EE.UU., radio del estilete de diamante estándar 2,5 µm, fuerza de estilete 30 mg, amplitud de escaneo 500 µm; 100 mediciones/muestra cada una de 500 µm de longitud con 3 muestras de un lote). Las superficies se expusieron a un plasma de presión normal de Ar/O₂ (HF, 1 MHz, 10 W, 100 kPa, 120 s) y se generó una superficie bioactiva. Se encontró una relación C/Zr de < 1,3 mediante análisis XPS. Los resultados se muestran en las fig. 3A y B.

Las fig. 4A-D muestran el comportamiento de las células cuando entran en contacto con la superficie tratada según el ejemplo 3. El cultivo de osteoblasto en las muestras de cerámica, la preparación y la observación final usando MEB ya se describe anteriormente (fig. 2).

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de fabricación de un implante cerámico con una superficie que forma una unión inicial y permanente a los tejidos de células óseas, en el que la superficie proporciona una osteointegración mejorada, comprendiendo el procedimiento la etapa de
- 5 un tratamiento previo del material de cerámica con la superficie en el que dicha superficie del material de cerámica se expone a un plasma de acondicionamiento, que se produce mediante corriente continua (CC) o corriente alterna (CA), tal como alta frecuencia o radiofrecuencia (HF, RF), o microondas (MW) en un intervalo de baja presión de 0,1 Pa a 1 kPa o en el que se producen plasmas de MW y RF a presiones de 100 kPa a 500 kPa (intervalo de presión normal), seguido de una segunda etapa;
- 10 un tratamiento con un plasma reactivo en el que se añade un compuesto orgánico al plasma para la aplicación al menos parcial de una fase orgánica a dicha superficie, en el que el compuesto orgánico se selecciona del grupo que consiste en aminas alifáticas, aminas cíclicas, aminas insaturadas y aromáticas, así como combinaciones de las mismas.
2. El procedimiento de acuerdo con la reivindicación 1, en el que dicho plasma se emplea con gas inerte o con
- 15 mezcla de oxígeno, hidrógeno, agua, peróxido de hidrógeno.
3. El procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 2, en el que dichos materiales de cerámica se seleccionan del grupo que consiste en cerámica de óxido que contiene leucita o sin leucita, cerámica de feldespato.
4. El procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dichos compuestos
- 20 orgánicos son etilendiamina, heptilamina, diaminopropano, ciclopropilaminas (sustituidas), diaminociclohexanos, alilamina, dimetilformamida, heterociclos que contienen nitrógeno, tales como azirinas, pirroles, piridinas, piperidinas o pirrolidinas.
5. Un implante cerámico provisto de una fase orgánica que se puede obtener mediante el procedimiento de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 1 a 4.
- 25 6. El implante cerámico de acuerdo con la reivindicación 5 provisto de un revestimiento al menos parcial por una fase orgánica que tiene un espesor de 1 nm a 10 µm.
7. El implante cerámico de acuerdo con la reivindicación 5 o 6 que tiene una densidad de grupos amino en su superficie del 1-8 % NH₂/C, determinado mediante mediciones XPS.
8. El implante cerámico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 5 a 7 provisto de un revestimiento al
- 30 menos parcial por una fase orgánica que es resistente a esfuerzo mecánico externo.
9. Uso del implante cerámico de acuerdo con al menos una de las reivindicaciones 5 a 8 en el campo de la ortopedia o dental.

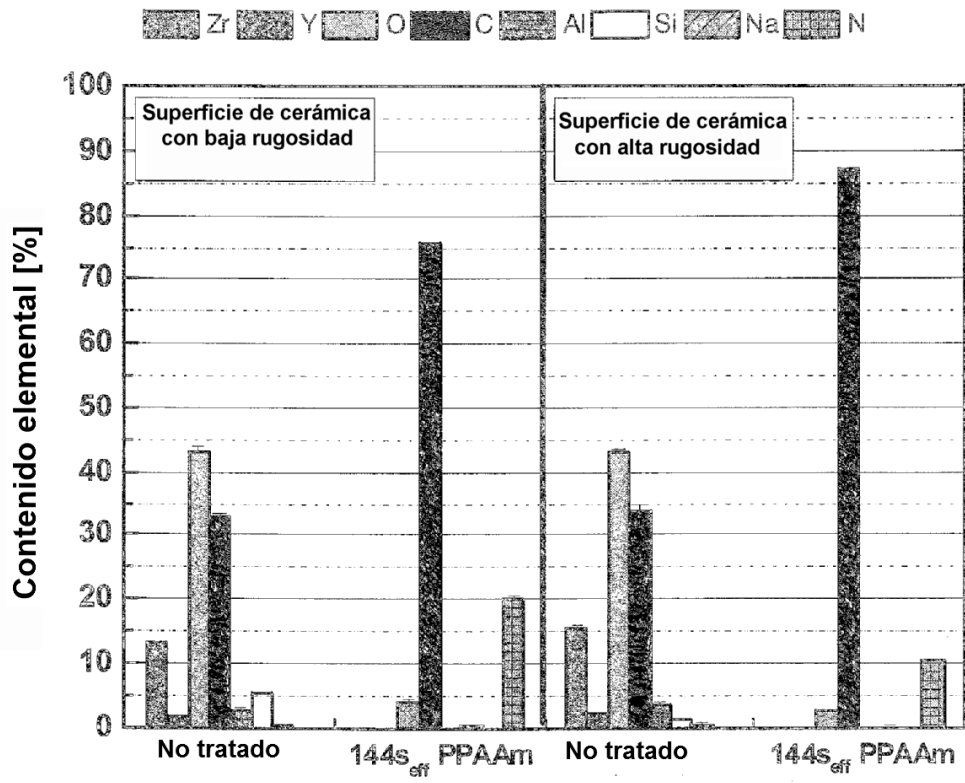
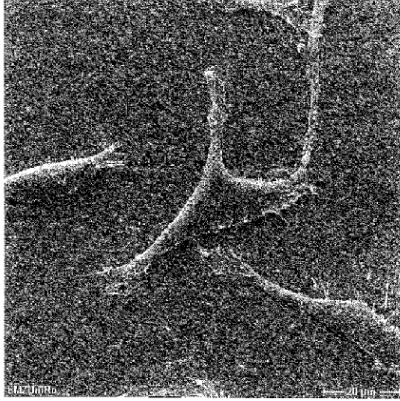


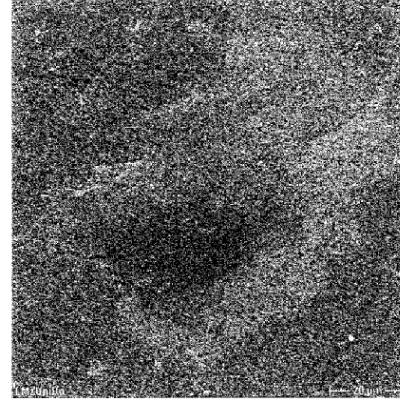
Fig. 1A

Fig. 1B

Superficie de cerámica no tratada



Superficie de cerámica tratada con PPAAm



Superficie de cerámica con baja rugosidad

Fig. 2A

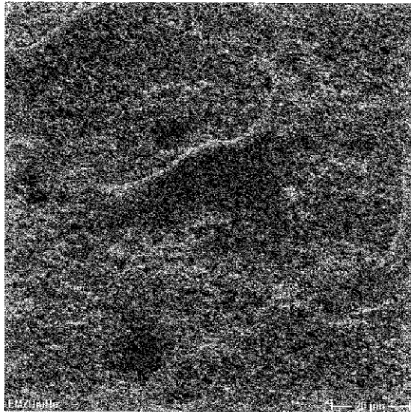
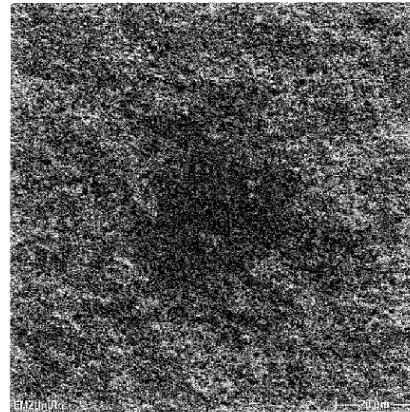


Fig. 2B



Superficie de cerámica con alta rugosidad

Fig. 2C

Fig. 2D

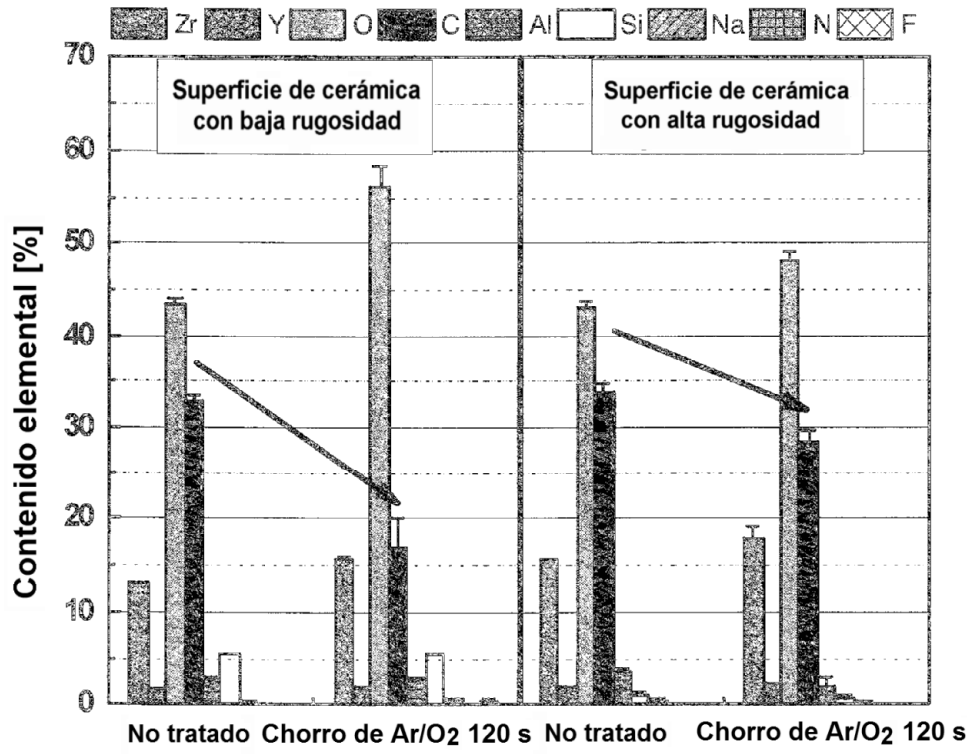
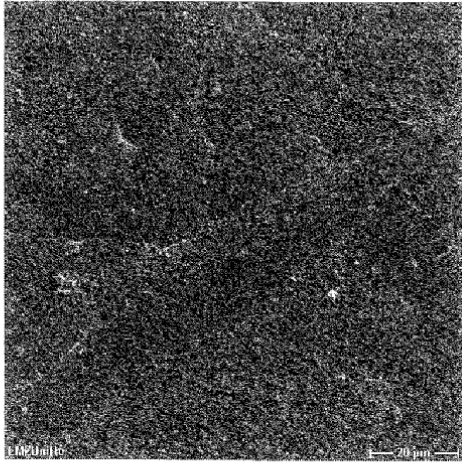


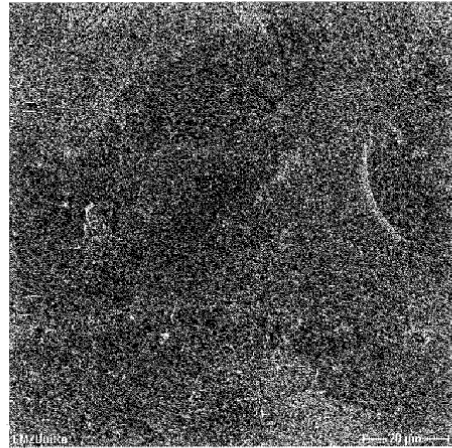
Fig. 3A

Fig. 3B

Superficie de cerámica no tratada



Superficie de cerámica tratada con plasma de presión atmosférica de Ar/O₂ 120 s



Superficie de cerámica con baja rugosidad

Fig. 4A

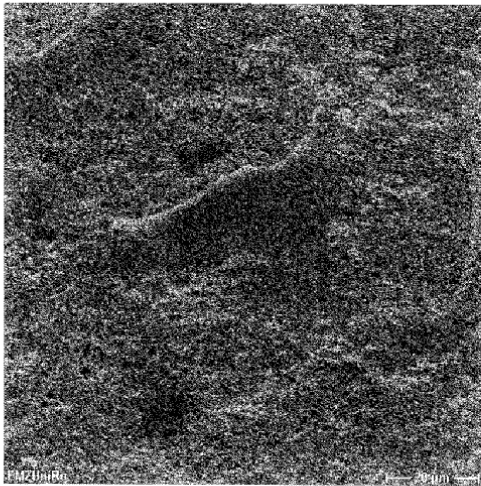
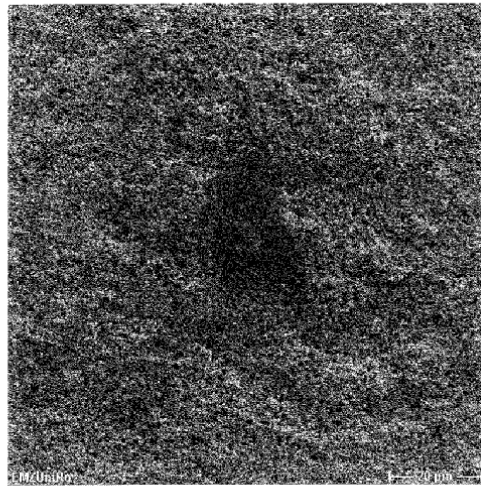


Fig. 4B



Superficie de cerámica con alta rugosidad

Fig. 4C

Fig. 4D