

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 729 425**

51 Int. Cl.:

<b>C23F 1/00</b>	(2006.01) <b>A61F 2/30</b>	(2006.01)
<b>C23C 30/00</b>	(2006.01) <b>A61C 8/00</b>	(2006.01)
<b>C23C 26/00</b>	(2006.01) <b>A61C 13/00</b>	(2006.01)
<b>C23C 24/08</b>	(2006.01) <b>A61B 17/86</b>	(2006.01)
<b>C23C 22/02</b>	(2006.01)	
<b>B82Y 30/00</b>	(2011.01)	
<b>A61L 27/50</b>	(2006.01)	
<b>A61L 27/42</b>	(2006.01)	
<b>A61L 27/10</b>	(2006.01)	
<b>A61L 27/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **24.10.2007 PCT/US2007/022511**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **02.05.2008 WO08051555**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **24.10.2007 E 07861488 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **22.05.2019 EP 2079401**

54 Título: **Deposición de nanopartículas discretas sobre una superficie nanoestructurada de un implante**

30 Prioridad:

**24.10.2006 US 854027 P**

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

**04.11.2019**

73 Titular/es:

**BIOMET 3I, LLC (100.0%)  
4555 Riverside Drive  
Palm Beach Gardens, FL 33410, US**

72 Inventor/es:

**BERCKMANS, BRUCE;  
TOWSE, ROSS W. y  
MAYFIELD, ROBERT L.**

74 Agente/Representante:

**SÁEZ MAESO, Ana**

ES 2 729 425 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**

Deposición de nanopartículas discretas sobre una superficie nanoestructurada de un implante

5 Campo de la invención

Esta invención se refiere en general a implantes y, en particular, a un implante dental que tiene partículas discretas de fosfato de calcio nanocristalino depositadas sobre los mismos y métodos para fabricar los mismos.

10 Antecedentes de la invención

Es cada vez más común reemplazar un diente faltante con un diente protésico que se coloca y se une a un implante dental. Los implantes dentales a menudo se componen de metal y aleaciones metálicas, incluyendo titanio (Ti) y aleaciones de titanio. El implante dental sirve como una raíz artificial que se integra con la encía y el tejido óseo de la boca.

15

Para que el implante dental funcione con éxito, se requiere suficiente osteointegración. En otras palabras, se debe formar y retener un enlace químico directo entre el implante y el hueso. Los materiales de osteointegración pueden incorporarse a la superficie del implante para ayudar a mejorar el proceso de osteointegración. Los ejemplos no limitantes de materiales de osteointegración incluyen materiales cerámicos de fosfato de calcio, como la hidroxiapatita (HA), que es particularmente estable químicamente y osteoconductora.

20

Para proporcionar un comportamiento a largo plazo suficiente de un implante que tenga un compuesto de osteointegración en la superficie, debe haber una resistencia de unión suficiente entre el implante y el compuesto. Además, el compuesto es deseablemente suficientemente bioestable como para que la velocidad de disolución del compuesto sea baja.

25

Varias técnicas existentes implican formar un recubrimiento generalmente delgado (por ejemplo, generalmente de menos de 10 micrones) de HA, otros fosfatos de calcio u otros compuestos de osteointegración para mejorar la resistencia de la unión del recubrimiento al implante. La pulverización de plasma y la pulverización catódica son dos técnicas principales que se han utilizado para depositar, por ejemplo, HA en un implante. Sin embargo, la tasa de disolución de HA para estos procesos, sin embargo, puede ser indeseablemente alta. Además, la interfaz de la HA y el implante son propensos a la fractura, que a menudo es causada por la mala adherencia de la HA al implante de metal.

30

La solicitud de patente de EE. UU. Pub. No. 2004/0249472 divulga un método para recubrir un implante con fosfato de calcio a nanoescala (por ejemplo, HA). Aunque es efectivo, el proceso divulgado es peligroso porque requiere la utilización de productos químicos altamente inflamables y produce subproductos peligrosos (por ejemplo, desechos). Además, el proceso es ineficiente porque requiere que el implante primero se recubra con una capa que comprende alcóxidos o silanos trifuncionales (es decir, aminopropiltrióxido de silano) para formar una superficie cargada positivamente del implante. Una segunda capa de recubrimiento que comprende nanopartículas de HA cargadas negativamente se forma luego sobre la primera capa de recubrimiento.

35

40

El documento US 2005/0263491 se refiere a una superficie de implante que tiene una rugosidad que es sustancialmente uniforme sobre el área del implante que está destinada a unirse al hueso en el que se coloca el implante. Krinke et al., Particle and particle systems characterization, 2011, páginas 321-326, divulga un método de "Nanostructured Deposition of Nanoparticles from the Gas Phase". El documento WO 2007/059038 divulga un método para formar un implante para ser implantado en un hueso vivo, comprendiendo dicho método a ser áspera al menos una porción de la superficie del implante y que se depositen nanopartículas discretas sobre la superficie áspera. El documento US 2006/0141002 se refiere a un método para recubrir implantes, el método incluye la formación de una primera capa de recubrimiento derivada de un alcóxido sobre un sustrato que tiene una dimensión adecuada para un implante y la formación de una segunda capa de recubrimiento sobre la primera capa de recubrimiento que promueve la osteointegración. Catledge et al, Journal of nanoscience and nanotechnology, 2002, páginas 1-20, se refieren a "Nanostructured Ceramics for Biomedical Implants".

45

50

El documento US 6.582,470 se refiere a una modificación de superficie de implantes médicos, en la que la superficie de titanio del implante médico se somete a corrosión de plasma reactivo para producir una superficie macro y/o microporosa que es integral con el implante médico. La superficie porosa integral se puede recubrir con una capa delgada de hidroxiapatita que tenga un espesor de aproximadamente 100 Ångström a aproximadamente 1 micra.

55

La presente invención está dirigida a un implante mejorado que tiene fosfato de calcio nanocristalino discreto (por ejemplo, HA) depositado en la superficie del implante y métodos para formar el mismo.

60

Resumen de la invención

La presente invención se refiere a un método para formar un implante para ser implantado en un hueso vivo como se divulgó en la reivindicación 1. El método comprende el acto de hacer áspera al menos una porción de la superficie del implante para producir una superficie áspera a microescala. El método comprende además el acto de formar una superficie áspera a nanoescala sobre la superficie áspera a microescala. El método comprende además el acto de depositar

65

nanopartículas discretas en la superficie áspera a microescala mediante un proceso de un solo paso para exponer la superficie áspera a nanoescala a una solución que incluye las nanopartículas. Las nanopartículas comprenden un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración.

5 Se divulga de acuerdo con otra realización de la presente invención, un implante dental como se divulga en la reivindicación 10. El implante dental comprende una porción de cabeza que tiene una característica no giratoria. El implante dental comprende además un extremo más inferior opuesto a la porción de cabeza. El implante dental comprende además una porción inferior roscada para enganchar el hueso entre la porción de la cabeza y el extremo más inferior. La porción inferior roscada tiene una superficie rugosa con una serie de irregularidades de microescala sustancialmente  
10 uniformes que tienen alturas de pico a valle no mayores a aproximadamente 20 micrones. Las irregularidades a microescala incluyen además nanoestructuras generalmente permanentes formadas sobre ellas. La porción inferior roscada incluye además nanopartículas discretas ubicadas en la superficie rugosa. Las nanopartículas incluyen nanocristales de hidroxiapatita.

15 Breve descripción de los dibujos

Las anteriores y otras ventajas de la invención serán evidentes después de leer la siguiente descripción detallada y con referencia a los dibujos.

20 La figura 1 es una vista lateral de un implante de acuerdo con una realización.

Las figuras 2a, 2b, y 2c, son una vista lateral, una vista de extremo de inserción, y una vista del extremo gingival, respectivamente, de un implante de acuerdo con una segunda realización.

25 Las figuras 3a, 3b y 3c, son una vista lateral, una vista de extremo de inserción, y una vista del extremo gingival, respectivamente, de un implante de acuerdo con una tercera realización.

Las figuras 4a y 4b son una vista lateral, una vista de extremo, y una vista en sección transversal, respectivamente, de un  
30 implante de acuerdo con una cuarta realización.

La figura 5 es un diagrama de flujo que detalla un método para formar un implante de acuerdo con una realización de la presente invención.

35 La figura 6 es una vista lateral del implante de la figura 1 con una superficie exterior rugosa.

La figura 7a es un diagrama de flujo que detalla un método para formar un implante de acuerdo con otra realización de la presente invención.

40 La figura 7b es un diagrama de flujo que detalla un método para formar un implante de acuerdo con todavía otra realización de la presente invención.

La figura 8a es una imagen de microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (FESEM) que muestra nanopartículas de hidroxiapatita en 10kX.

45 La figura 8b es una imagen de FESEM que muestra nanopartículas de hidroxiapatita en 30kX.

Las figuras 9-13 son imágenes FESEM que muestran nanopartículas de hidroxiapatita en 30kX depositados sobre una superficie de implante utilizando diversos métodos de la presente invención.

50 Descripción detallada

La presente invención está dirigida a implantes que tienen partículas discretas de fosfato de calcio nanocristalino depositadas sobre ellos y métodos para fabricar los mismos. Un implante en el contexto de la presente invención significa un dispositivo destinado a colocarse dentro de un cuerpo humano o de mamífero para conectar estructuras esqueléticas  
55 (por ejemplo, un implante de cadera, un implante de rodilla) o para servir como accesorio para una parte del cuerpo (por ejemplo, un accesorio para un diente artificial). Aunque el resto de esta solicitud se refiere a un implante dental, se contempla que la presente invención también se puede aplicar a otros implantes (por ejemplo, médicos).

60 La figura 1 muestra un implante 10 dental estándar que incluye una porción 12 de cabeza, un extremo 14 más inferior y una porción 16 inferior roscada. El implante 10 puede, por ejemplo, estar hecho de titanio, tantalio, cobalto, cromo, acero inoxidable, o aleaciones de los mismos. Se contempla que también se pueden usar otros materiales tales como cerámica o combinaciones de cerámica-titanio. Las figuras 2a-c, 3a-c, y 4a-b, que se discute a continuación, describen diseños de implantes alternativos que también se pueden usar con la presente invención.

65 En el implante 10 de la figura 1, la porción 12 de cabeza incluye una característica no giratoria. En la realización mostrada, la característica no giratoria incluye un buje 20 poligonal que puede ser acoplable con una herramienta que atornilla el

implante 10 en el tejido óseo. En la realización ilustrada, el buje 20 poligonal es hexagonal. El buje 20 poligonal también se puede usar para acoplar no giratoriamente un conector de forma correspondiente en un componente de restauración o prótesis que se une al implante 10.

5 El exterior de la porción 16 inferior roscada facilita la unión con hueso o encía. La sección 16 inferior roscada incluye una rosca 18 que hace varios giros alrededor del implante 10. La porción 16 inferior roscada puede incluir además una región autorroscante con bordes 17 de corte incrementales que permite que el implante 10 se instale sin la necesidad de una terraja. Estos bordes 17 de corte incrementales se describen en detalle en la patente de EE.UU. No. 5,727,943, titulada "Self-Tapping, ScrewType Dental Implant".

10 Las figuras 2a-c divulgan un implante 36 que difiere del implante 10 de la figura 1 en los detalles de los bordes 17' de corte y los contornos de los hilos que definen el exterior de la porción 16' inferior roscada. Cuando se ve en la sección transversal (consulte la figura 1b), la superficie 16' exterior roscada no es circular en la región de los hilos y/o los canales entre los hilos. Este tipo de estructura de hilo se divulga en detalle en la patente de EE.UU. No. 5,902,109, titulada "Reduced Friction, Screw-Type Dental Implant".

15 En las figuras 3a-c, se ilustra un implante 41 que tiene un diámetro ancho en la región de la porción 42 inferior roscada. El diámetro está en el intervalo de aproximadamente 4.5 mm a aproximadamente 6.0 mm con el diámetro de 5.0 mm siendo una dimensión bastante común para un implante de diámetro ancho. Dicho implante 41 es útil para enganchar uno o ambos huesos corticales para proporcionar una estabilidad mejorada, especialmente durante el período de tiempo posterior a la instalación.

20 Las figuras 4a-b ilustran un implante 110 de acuerdo con otra realización que puede usarse con la presente invención. El implante 110 incluye una sección 114 central diseñada para extenderse a través de la encía. Preferiblemente, es una superficie lisa que incluye un recubrimiento de nitruro de titanio por lo que el titanio o la aleación de titanio subyacente no es fácilmente visto a través de la encía. El implante 110 también incluye una porción 120 roscada que puede incluir diversas estructuras de hilo y se hace rugosa preferiblemente para aumentar el proceso de osteointegración. Se contempla que los implantes distintos de los ilustrados en las Figuras 1-4 se pueden usar con la presente invención.

25 De acuerdo con la presente invención, una deposición de nanopartículas se superpone a al menos una parte (por ejemplo, la parte de fondo de rosca) de la superficie de un implante. En una realización, la deposición de nanopartículas es un material que favorece la osteointegración entre el material de implante y el hueso (por ejemplo, material óseo humano). Un material adecuado es un material de fosfato de calcio, tal como hidroxiapatita (HA). En una realización, la deposición de nanopartículas incluye nanocristales de HA que tienen dimensiones que varían de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros

30 Volviendo ahora a la figura 5, un método general de depositar nanopartículas de fosfato de calcio sobre la superficie de un implante se expone de acuerdo con una realización de la presente invención. En la etapa s200, se proporciona un implante. Al menos una porción de la superficie del implante está rugosa en la etapa s201. Como ejemplo, la figura 6 muestra el implante 10 de la figura 1 que tiene una superficie 130 áspera. Las nanopartículas discretas que comprenden un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración se depositan sobre la superficie áspera del implante en la etapa s202.

35 Refiriéndonos ahora a la figura 7a, se ilustra otro método general para formar un implante de acuerdo con otra realización de la presente invención. En la etapa s250 se proporciona un implante compuesto de titanio, una aleación de titanio (por ejemplo, aleación de titanio 6AL-4V ELI), acero inoxidable, cerámica o similares. En la etapa s254, las nanopartículas discretas que comprenden un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración (por ejemplo, nanocristales de HA) se depositan sobre la superficie áspera del implante. El implante puede entonces ser enjuagado en agua desionizada (RO/DI) de agua/ósmosis inversa para eliminar los disolventes residuales y HA en la etapa s258. El implante se seca entonces en la etapa s264.

40 Haciendo referencia a la figura 7b, un método más detallado de depositar nanocristales de HA sobre la superficie de un implante dental se ilustra de acuerdo con otra realización de la presente invención. En la etapa s300 se proporciona un implante dental con rosca compuesto de titanio, una aleación de titanio (por ejemplo, aleación de titanio 6AL-4V ELI), acero inoxidable o similares. La superficie del implante dental es generalmente limpia y seca. La porción inferior roscada del implante se graba para eliminar una capa de óxido nativo de la superficie del implante en la etapa s301. La capa de óxido nativo se puede eliminar con una primera solución ácida, que puede incluir ácido fluorhídrico acuoso. La porción inferior roscada luego se graba con ácido para formar una superficie áspera en la etapa s302. La etapa de grabado ácido puede incluir una mezcla de ácidos sulfúrico y clorhídrico. La superficie áspera forma una serie sustancialmente uniforme de irregularidades a microescala para mejorar la integración del implante con el hueso u otras interfaces biológicas. La "microescala", como se usa en el presente documento, debe entenderse que describe un artículo o una característica generalmente medida en micras, como, por ejemplo, de 1 micra a 100 micras. Las irregularidades pueden incluir elementos en forma de cono a microescala y generalmente tienen alturas de pico a valle que no superan los 20 micrones y son preferiblemente de 1 micra a 10 micrones. Este tipo de método de dar aspereza utilizado en titanio comercialmente puro (CP) se describe en detalle en las patentes de EE.UU. No. 5,876,453 titulada "Implant Surface Preparation", que se incorpora por referencia en su totalidad. Un método adicional para dar aspereza utilizado en aleación de titanio 6AL-4V

5 ELI se describe en detalle en la solicitud de patente de EE.UU. Pub. No. 2004/0265780 titulado "Surface Treatment Process for Implants Made of Titanium Alloy". Se contempla que se pueden usar otras técnicas de superficie para dar aspereza, que incluyen, pero no se limitan a, la limpieza a granallado y la pulverización con plasma de titanio. Después de estas etapas de grabado con ácido, el implante se puede enjuagar en agua desionizada caliente (por ejemplo, de 70°C a 100°C) para eliminar cualquier residuo de ácido y mejorar potencialmente los grupos de hidróxido de titanio en la superficie en la etapa s304.

10 Los nanocristales de HA se depositan luego sobre la superficie áspera del implante en la etapa s306. Los nanocristales de HA pueden introducirse en la superficie áspera del implante en forma de coloide. Una cantidad representativa de HA en el coloide está típicamente en el intervalo de aproximadamente 0.01 por ciento en peso a aproximadamente 1 por ciento en peso (por ejemplo, 0.10 por ciento en peso). Para formar el coloide, los nanocristales de HA pueden combinarse en solución con un disolvente de 2-metoxietanol y dispersarse por ultrasonidos y desaglomerarse. El pH de la solución coloidal se puede ajustar con hidróxido de sodio, hidróxido de amonio o similares del orden de aproximadamente 7 a aproximadamente 13. Como tal, la solución coloidal puede incluir nanocristales de HA, 2-metoxietanol y un ajustador de pH (por ejemplo, hidróxido de amonio y/o hidróxido de sodio).

20 Al preparar una solución de nanocristales de HA, la materia prima de nanocristales de HA se puede refinar para lograr una solución madre con una aglomeración limitada de cristales. De acuerdo con un método, el material BABI-HAP -N20-E HA, fabricado por Berkley Advanced Biomaterials (Berkley, California), se seca para formar una torta. Luego, la torta se tritura mecánicamente en un polvo fino y luego se combina con una solución de 2-metoxietanol. La solución se dispersa por ultrasonidos para desaglomerar los nanocristales de HA. La solución se deja reposar y se decanta. Una porción superior de la solución asentada se utiliza como solución madre para fabricar una solución de deposición. La solución madre se prueba para confirmar la distribución del tamaño de partícula y la concentración de HA. Una distribución apropiada de tamaño de partícula (volumen) como lo indica la Nanotrak 150 (Microtrak, Inc., North Largo, Florida) tiene un D10 (distribución del percentil diez) de menos de 150 nanómetros, una D50 (distribución del percentil cincuenta) de menos de 300 nanómetros y una D90 (distribución del percentil noventa) de menos de 900 nanómetros.

30 La solución de deposición se prepara combinando la solución madre de nanocristales de HA de tamaño apropiado en 2-metoxietanol con 2-metoxietanol adicional para lograr una concentración deseada. Una de tales concentraciones varía de aproximadamente 0.08 por ciento en peso a aproximadamente 0.12 por ciento en peso de HA en 2-metoxietanol. Se contempla que la concentración de HA puede ser inferior al 0.08 por ciento en peso o superior al 0.12 por ciento en peso, siempre que se modifiquen en consecuencia otras variables (por ejemplo, el tiempo de inmersión y el pH).

35 La solución de deposición puede ajustarse a pH con, por ejemplo, hidróxido de amonio. Las soluciones más básicas generalmente aceleran el proceso de deposición y permiten que partículas más grandes se depositen en la superficie del implante. Las concentraciones adecuadas pueden oscilar entre aproximadamente 0.05 por ciento en peso y aproximadamente 0.1 por ciento en peso de hidróxido de amonio. Una combinación del 25% en peso de la solución de deposición de pH ajustado con agua desionizada generalmente tiene un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 11.

40 Los nanocristales de HA se depositan luego sobre la superficie del implante, por ejemplo, sumergiendo el implante en la solución coloidal. La solución se puede mezclar inicialmente, pero generalmente está estancada durante la deposición. El implante puede, por ejemplo, sumergirse en la solución coloidal durante varias horas (por ejemplo, de 2 horas a 4 horas). La deposición se puede realizar a temperaturas generalmente ambientales o a temperaturas superiores o inferiores a la temperatura ambiente. Los nanocristales de HA se unen directamente al hidróxido de titanio y/o al óxido de titanio.

50 El tiempo de inmersión y la concentración de HA se encuentran entre varios factores que afectan la velocidad y la cantidad de deposición de nanocristales de HA en la superficie del implante. Al sumergir el implante en una solución que tiene una concentración de aproximadamente 0.1 por ciento en peso de HA y un pH de aproximadamente 10 durante aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, generalmente se produce una deposición que cubre aproximadamente del 40% a aproximadamente el 60% de la superficie del implante. Los tiempos de inmersión más largos generalmente proporcionan una mayor cobertura y pueden formar una capa o recubrimiento en la superficie del implante. A la inversa, los tiempos de inmersión más cortos generalmente disminuyen la cantidad de material depositado en la superficie del implante. Las soluciones que tienen concentraciones más bajas de nanocristales de HA generalmente requieren tiempos de inmersión más largos, mientras que las soluciones que tienen concentraciones más altas de nanocristales de HA generalmente requieren tiempos de inmersión más cortos.

60 Otro factor que afecta la velocidad y la cantidad de deposición de nanocristales de HA sobre la superficie del implante es el pH de la solución de deposición. El pH de la solución también afecta, en cierta medida, el tamaño de los nanocristales de HA que se depositan en el implante. A un pH ácido (es decir, menos de 7), la velocidad de deposición es generalmente lenta, y el tamaño promedio de las partículas depositadas sobre la superficie del implante generalmente disminuye. A un pH neutro (aproximadamente 7), la deposición ocurre de manera relativamente lenta. Por ejemplo, si se utiliza una solución de deposición con una concentración de HA de aproximadamente 0.1 por ciento en peso, el implante debe sumergirse durante aproximadamente 2 horas a aproximadamente 4 horas para lograr una cobertura de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%. Además, las partículas depositadas en la superficie son generalmente más pequeñas (aproximadamente 20 nanómetros) y más uniformes. A un pH elevado (es decir, mayor que 9), el tamaño de los

nanocristales de HA depositados es generalmente mayor, variando de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 150 nanómetros. El tiempo de proceso para una solución que tiene una concentración de HA de aproximadamente 0.1 por ciento en peso y un pH mayor que aproximadamente 9 también es generalmente más corto, con un tiempo de inmersión de 60 minutos que resulta en una cobertura de deposición de aproximadamente 40% a aproximadamente 60%.

El implante puede luego enjuagarse en agua de ósmosis inversa/desionizada (RO/DI) para eliminar el disolvente residual y el HA en la etapa s308. El implante se seca luego (por ejemplo, se seca en horno). En la etapa opcional s310, el implante puede curarse térmicamente para sinterizar el HA a una temperatura que oscila entre aproximadamente 80°C hasta aproximadamente 500°C (por ejemplo, aproximadamente 100°C).

Luego se pueden realizar actos adicionales para corregir la posible decoloración estética de los implantes que puede ocurrir durante el método de depósito de los nanocristales de HA en el implante. Por ejemplo, en la etapa s312, el implante se enjuaga en agua desionizada a una temperatura que oscila entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C para eliminar cualquier mancha de agua que pueda haberse formado en el implante. El implante se puede secar. El implante puede, por ejemplo, secarse en horno a una temperatura que oscila entre aproximadamente 80°C y aproximadamente 500°C en la etapa s314.

La superficie del implante puede caracterizarse utilizando microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM). Dependiendo de la resolución del instrumento, la deposición de las nanopartículas se puede observar típicamente con aumentos de más de 10kX (por ejemplo, 30kX). La cantidad de cobertura de deposición nanocristalina discreta se puede analizar mediante la realización de un análisis de fase de contraste en imágenes FESEM utilizando un software informático. La adherencia de los nanocristales a la superficie de un implante puede verificarse mediante pruebas funcionales o técnicas novedosas, como probar la resistencia de la adherencia (por ejemplo, resistencia al cizallamiento) utilizando microscopía de fuerza atómica y un haz calibrado de nitruro de silice (SiN) de escala nanométrica con una sonda o punta recubierta con diamante.

De acuerdo con otro método de la presente invención, se depositan nanopartículas discretas (por ejemplo, nanocristales de HA) sobre una superficie de implante sin primero dar aspereza a la superficie del implante. En esta realización, el implante está mecanizado, y su configuración de superficie final es generalmente suave en comparación con las etapas de grabado ácido previamente descritas.

Las soluciones coloidales a las que se hace referencia en los ejemplos 1-10 a continuación se prepararon utilizando los procesos previamente descritos anteriormente. Después de que los nanocristales de HA se depositaron sobre la superficie del implante en los Ejemplos 1-10, los implantes se secaron en horno a una temperatura de aproximadamente 100°C.

#### Ejemplo 1

Las figuras 8a, 8b son imágenes de microscopio electrónico de barrido que muestran nanocristales 402 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 400 de titanio CP. La imagen de la figura 8a se tomó a 10kX utilizando un FESEM. La imagen de la figura 8b se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

La superficie del implante 400 mostrada en las Figuras 8a, 8b se hizo áspera utilizando un proceso de grabado con ácido cítrico, descrito en la solicitud de patente de EE.UU. serie No. 11/361,286, para producir una superficie de Osseotite®. El proceso de dar aspereza dio lugar a irregularidades 404 con alturas de pico a valle de no más de 10 micrones. Los nanocristales de HA 402 se depositaron sobre la superficie del implante 400 utilizando una solución coloidal. La solución coloidal incluía aproximadamente el 0.07 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El implante 400 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 4 horas. La deposición resultante de nanocristales de HA 402 en el implante 400 se muestra en las Figuras 8a, 8b.

#### Ejemplo 2

La figura 9a es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 502 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 500. La imagen de la figura 9a fue tomada a 30kX utilizando un FESEM.

El implante 500 utilizado en la figura 9a estaba comprendido de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 500 que se muestra en la figura 9a se hizo áspera utilizando el proceso de grabado con ácido dual descrito en la patente de EE.UU. App. Pub. No. 2004/0265780.

Los nanocristales de HA 502 se depositaron sobre la superficie del implante 500 utilizando una solución coloidal descrita anteriormente que incluye aproximadamente el 0.10 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El implante 500 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 150 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales de HA 502 sobre el implante 500 se muestra en la figura 9a.

Ejemplo 3

La figura 9b es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 552 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 550 de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La imagen de la figura 9b se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

5 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 552 de HA sobre la superficie del implante 550 fue generalmente similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 2. Sin embargo, a diferencia del procedimiento del Ejemplo 2, el pH de la solución coloidal del Ejemplo 3 se ajustó con hidróxido de amonio a 0.10 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estuvo entre 9 y 10 cuando se midió a aproximadamente 25 por ciento en peso en H<sub>2</sub>O desionizado. El implante 550 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 60 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales 552 de HA sobre el implante 550 se muestra en la figura 9b.

10 Como se muestra en la figura 9b, la deposición de nanocristales 552 de HA sobre la superficie del implante 550 es comparable a la del implante 500 de la figura 9a. Sin embargo, el tiempo de inmersión del implante 550 fue considerablemente más corto. Por lo tanto, se demostró que ajustar el pH para formar una solución más básica acorta el tiempo de proceso requerido para la deposición de los nanocristales 552 de HA en la superficie del implante.

Ejemplo 4

20 La figura 9c es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 602 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 600 de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La imagen de la figura 9c se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

25 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 602 de HA sobre la superficie del implante 600 fue similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 3. Sin embargo, a diferencia del implante 550 del Ejemplo 3, la superficie del implante 600 que se muestra en la figura 9c no fue áspera. Más bien, la superficie del implante 600 se mecanizó, y su configuración de superficie final antes de depositar los nanocristales 602 de HA fue generalmente lisa.

30 Como se muestra en la figura 9c, la deposición de nanocristales 602 de HA sobre la superficie del implante 600 es comparable a la de los implantes 500, 550 de las Figuras 9a y 9b respectivamente. Por lo tanto, la deposición adecuada de nanocristales de HA en la superficie de un implante puede ocurrir sin que la superficie del implante se vuelva áspera antes de la deposición.

Ejemplo 5

35 La figura 9d es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 652 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 650. La imagen de la figura 9d se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

40 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 652 de HA sobre la superficie del implante 650 fue similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 3. Sin embargo, el implante 650 utilizado en la figura 9d estaba comprendido de acero inoxidable 316 de manera que se podía usar, por ejemplo, en un tornillo cortical. La superficie del sustrato no era áspera antes de la deposición. El implante 650 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 120 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales 652 de HA sobre el implante 650 se muestra en la figura 9d.

45 Como se muestra en la figura 9d, la cantidad de nanocristales 652 de HA depositados sobre la superficie del implante 650 es comparable a la de las Figuras 9a-c. Por lo tanto, la deposición adecuada de nanocristales de HA en una superficie de implante puede ocurrir en implantes que comprenden metales distintos al titanio y aleaciones de titanio (por ejemplo, acero inoxidable).

50 Ejemplo 6

La figura 10 es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 702 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 700. La imagen de la figura 10 se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

55 El implante 700 utilizado en la figura 10 estaba comprendido de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 700 que se muestra en la figura 10 se hizo áspera utilizando el proceso de grabado con ácido dual descrito en la patente de EE.UU. App. Pub. No. 2004/0265780, que se ha incorporado como referencia en el presente documento. Los nanocristales 702 de HA se depositaron sobre la superficie del implante 700 utilizando una solución coloidal que incluye aproximadamente el 0.80 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio a 0.01 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estuvo entre 8 y 9 cuando se midió a aproximadamente 25 por ciento en peso en H<sub>2</sub>O desionizado. El implante 700 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 55 minutos a una temperatura de aproximadamente 18°C. La deposición resultante de nanocristales 702 de HA sobre el implante 700 se muestra en la figura 10.

El procedimiento del Ejemplo 6 utilizó una concentración más baja de nanocristales de HA (es decir, 0.08 por ciento en peso) y una concentración relativamente baja de hidróxido de amonio (es decir, 0.01 por ciento en peso). La deposición de nanocristales 702 de HA sobre la superficie del implante 700, sin embargo, es comparable a la de las Figuras 9a-d.

5 Ejemplo 7

La figura 11 es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 752 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 750. La imagen de la figura 11 se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

10 El implante 750 utilizado en la figura 11 estaba comprendido de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 750 mostrada en la figura 11 se hizo áspera utilizando el proceso de grabado con ácido dual descrito en la solicitud de patente de EE.UU. Pub. No. 2004/0265780. Los nanocristales 752 de HA se depositaron sobre la superficie del implante 750 utilizando una solución coloidal que incluye aproximadamente un 0.12 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio a 0.30 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estuvo entre 10 y 11 cuando se midió a aproximadamente 25 por ciento en peso en H<sub>2</sub>O desionizado. El implante 550 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 70 minutos a una temperatura de alrededor de 30°C. La deposición resultante de nanocristales 752 de HA sobre el implante 750 se muestra en la figura 11.

20 El procedimiento del Ejemplo 7 utilizó una mayor concentración de nanocristales de HA (es decir, 0.12 por ciento en peso) que la del Ejemplo 6 (es decir, 0.08 por ciento en peso). El procedimiento del Ejemplo 7 también aumentó sustancialmente la concentración de hidróxido de amonio (es decir, 0.30 por ciento en peso) en comparación con el procedimiento del Ejemplo 6. Sin embargo, la deposición de nanocristales 752 de HA sobre la superficie del implante 750 es comparable a la de los ejemplos anteriores.

25 Ejemplo 8

La figura 12a es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 780 de HA después de depositarse en la superficie de un implante 775. La imagen de la figura 12a fue tomada a 30kX utilizando un FESEM.

30 El implante 775 utilizado en la figura 12a estaba comprendido de titanio CP. La superficie del implante 775 que se muestra en la figura 12a se hizo áspera utilizando el proceso de grabado con ácido dual descrito en la patente de EE.UU. No. 5,876,453. Los nanocristales 780 de HA se depositaron sobre la superficie del implante 775 utilizando una solución coloidal que incluye aproximadamente un 0.1 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio a 0.05 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estuvo entre 9 y 10 cuando se midió a aproximadamente 25 por ciento en peso en H<sub>2</sub>O desionizada. El implante 775 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 11.5 minutos a temperatura ambiente. El tiempo de inmersión, 11.5 minutos, es relativamente bajo en comparación con el de los ejemplos anteriores. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 780 de HA depositados sobre la superficie del implante 775 es generalmente menor que la de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 9

45 La figura 12b es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 802 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 800 de titanio CP. La imagen de la figura 12b fue tomada en 30kX utilizando un FESEM.

50 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 802 de HA sobre la superficie del implante 800 fue similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 8. Sin embargo, el tiempo de inmersión utilizado en la figura 12b fue de aproximadamente 60 minutos. Por lo tanto, el tiempo de inmersión es mayor que el del Ejemplo 8. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 802 de HA depositados sobre la superficie del implante 800 es generalmente mayor que la del Ejemplo 8.

Ejemplo 10

55 La figura 12c es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 830 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 825 de titanio CP. La imagen de la figura 12c se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

60 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 830 de HA sobre la superficie del implante 825 fue similar al procedimiento utilizado en los Ejemplos 8 y 9. Sin embargo, el tiempo de inmersión utilizado en la figura 12c fue de aproximadamente 240 minutos. Por lo tanto, el tiempo de inmersión es considerablemente mayor que el de los Ejemplos 8 y 9. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 830 de HA depositados sobre la superficie del implante 825 es generalmente mayor que los de los Ejemplos 8 y 9.

65

Ejemplo 11

La figura 13a es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 852 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 850. La imagen de la figura 13a fue tomada a 30kX utilizando un FESEM.

5 El implante 850 utilizado en la figura 13a estaba comprendido de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 850 que se muestra en la figura 13a se hizo áspera utilizando el proceso de grabado con ácido dual descrito en la solicitud de patente de EE.UU. Pub. No. 2004/0265780. Los nanocristales 852 de HA se depositaron sobre la superficie del implante 850 utilizando una solución coloidal que incluye aproximadamente un 0.10 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio a 0.05 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El implante 850 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 11.5 minutos a temperatura ambiente.

15 La deposición resultante de nanocristales 852 de HA en el implante 850 se muestra en la figura 13a. El tiempo de inmersión, 11.5 minutos, es relativamente bajo en comparación con el de los ejemplos anteriores. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 852 de HA depositados sobre la superficie del implante 850 es generalmente menor que la de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 12

20 La figura 13b es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 880 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 875 de aleación de titanio 6AL-4V ELI. La imagen de la figura 13b se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

25 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 880 de HA sobre la superficie del implante 875 fue similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 11. Sin embargo, el tiempo de inmersión utilizado en la figura 13b fue de aproximadamente 60 minutos. Por lo tanto, el tiempo de inmersión es mayor que el del Ejemplo 11. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 880 de HA depositados sobre la superficie del implante 875 es generalmente mayor que la del Ejemplo 11.

30 Ejemplo 13

La figura 13c es una imagen de microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales 902 de HA después de depositarse sobre la superficie de un implante 900 de aleación de titanio 6AL-4V ALI. La imagen de la figura 13c se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

35 El procedimiento utilizado para depositar los nanocristales 902 de HA sobre la superficie del implante 900 fue similar al procedimiento utilizado en el Ejemplo 9. Sin embargo, el tiempo de inmersión utilizado en la figura 13c fue de aproximadamente 240 minutos. Por lo tanto, el tiempo de inmersión es considerablemente mayor que el de los Ejemplos 11 y 12. Por consiguiente, la cantidad de nanocristales 902 de HA depositados sobre la superficie del implante 900 es generalmente mayor que los de los Ejemplos 11 y 12.

Pruebas de laboratorio en animales

45 Se realizó un estudio en animales para probar el rendimiento de varios implantes que tienen nanocristales de HA depositados en ellos. El estudio utilizó una prueba de resistencia a la tracción de hueso a implante que compara los resultados de dos grupos de control y seis grupos de prueba. Los grupos de control incluyeron implantes de aleación de titanio grabados con Osseotite® (6AL-4V ELI) e implantes de titanio comercialmente puros (CP). Tres de los grupos de prueba incluyeron implantes de titanio CP grabados con Osseotite® con nanocristales de HA depositados en ellos. Los tres grupos de prueba restantes incluyeron implantes de aleación de titanio grabados con Osseotite® (6AL-4V ELI) con nanocristales de HA depositados en ellos. Los grupos de prueba difirieron en el nivel de cobertura (ligero, medio y pesado) de los nanocristales de HA en los implantes respectivos. Se evaluaron doce implantes para cada uno de los seis grupos de prueba y dos grupos de control.

55 Los implantes de titanio CP, como los implantes 775, 800, 825 mostrados en las Figuras 12a-c y descritos en los ejemplos 8, 9 y 10 anteriores también se encontraron entre los implantes probados durante el estudio. Los implantes hechos de acuerdo con el Ejemplo 8 (Figura 12a) estaban entre el grupo de implantes de titanio CP Osseotite® que tenían cobertura ligera. Los implantes hechos de acuerdo con el Ejemplo 9 (Figura 12b) se encontraban entre el grupo de implantes de titanio Osseotite® CP que tenían cobertura media. Los implantes hechos de acuerdo con el Ejemplo 10 (Figura 12c) se encontraban entre el grupo de implantes de titanio Osseotite® CP que tenían una gran cobertura.

60 Implantes de aleación de titanio como los implantes 850, 875, 900 mostrados en las Figuras 13a-c y descritos en los ejemplos 11, 12 y 13 anteriores se encontraban entre los implantes probados durante el estudio. Los implantes fabricados de acuerdo con el Ejemplo 11 (Figura 13a) se encontraban entre el grupo de implantes de titanio Osseotite® 6AL-4V ELI con cobertura ligera. Los implantes hechos de acuerdo con el Ejemplo 12 (Figura 13b) se encontraban entre el grupo de implantes de titanio Osseotite® 6AL-4V ELI con cobertura media. Los implantes hechos de acuerdo con el Ejemplo 13 (Figura 13c) se encontraban entre el grupo de implantes de titanio Osseotite® 6AL-4V ELI que tenían una gran cobertura.

El estudio de la prueba de resistencia a la tracción se realizó utilizando ratas como sujetos de prueba. Los implantes se implantaron quirúrgicamente en ambos fémures de los sujetos de prueba de manera bicortical. El sitio de implantación se cerró y se le permitió curarse durante nueve días, después de lo cual se sacrificaron los sujetos de prueba. Luego se retiraron los fémures y se prepararon las secciones transversales hueso/implante para la prueba de resistencia a la tracción. Luego se insertaron cables a través de la cavidad medular en ambos lados del implante. Los implantes se fijaron posteriormente en un sistema de prueba universal Instron®, fabricado por Instron Corporation® (Burlington, Ontario). El cable se tiró verticalmente con una fuerza creciente hasta que el hueso se separó del implante. La cantidad máxima de fuerza antes de la rotura se midió en Newtons. El implante se giró 180 grados y la prueba se repitió en el otro lado del implante. Por lo tanto, dos pruebas estaban disponibles para cada implante.

Los resultados de la prueba indicaron diferencias estadísticamente significativas (nivel de confianza del 95%) entre los valores medios de los grupos de control y cada uno de los grupos de prueba correspondientes. Los valores medios de cada uno de los grupos de prueba de implantes de aleación de titanio Osseotite® 6AL-4V ELI (cobertura ligera, media y pesada) requirieron 10.8N (n = 23, desviación estándar = 5.32), 14.1N (n = 24, desviación estándar = 5.98) y 12.8N (n = 23, desviación estándar = 4.78) de fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante. Los valores medios de los grupos de prueba de titanio CP Osseotite® (cobertura ligera, media, pesada) requirieron 8.2N (n = 24, desviación estándar = 4.21), 10.5N (n = 24, desviación estándar = 4.38) y 11.6N (n = 24, desviación estándar = 4.89) más fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante. Los valores medios de cada uno de los grupos de prueba de implantes de aleación de titanio Osseotite® 6AL-4V ELI (cobertura ligera, media y pesada) requirieron 157%, 235% y 204% más de fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante que aquella del grupo de control correspondiente. Los valores medios de los grupos de prueba de titanio de Osseotite® CP (cobertura ligera, media, pesada) requirieron 901%, 1178% y 1319% más de fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante que el grupo de control correspondiente. Por lo tanto, se demostró que cualquier cantidad de cobertura de nanocristales de HA (es decir, ligera, media y pesada) es beneficiosa para el rendimiento de los implantes, y se encontró que los implantes que tienen depósitos de nanocristales de HA medianos y pesados tienen un rendimiento ligeramente mejor que los que tienen deposición de luz.

Las realizaciones anteriores divulgan superficies que han recibido nanopartículas de HA. En una realización alternativa, antes de depositar nanopartículas discretas (por ejemplo, nanocristales de HA) sobre la superficie del implante, la superficie se trata para formar nanoestructuras controlables, generalmente permanentes. Las nanoestructuras se pueden formar directamente sobre la superficie del implante. Preferiblemente, sin embargo, la superficie del implante se trata para formar primero microestructuras y luego nanoestructuras. Las microestructuras se pueden formar usando cualquier técnica adecuada que incluye, pero no se limita a, las descritas en detalle en las Patentes de EE.UU. No. 5,876,453, titulada "Implant Surface Preparation", solicitud de patente de EE. UU. Pub. No. 2004/0265780 titulado "Surface Treatment Process for Implants Made of Titanium Alloy" y la patente de EE.UU. App. Pub. No. 2006/0219661 titulado "Surface Treatment Methods for Implants Made of Titanium or Titanium Alloy".

Luego se aplican nanoestructuras controlables, generalmente permanentes, a la superficie del implante antes de depositar las nanopartículas discretas sobre la superficie del implante. Las nanoestructuras permanentes controlables pueden aplicarse utilizando las técnicas descritas en PCT/US2006/010281, titulada "Controllable Nanostructuring On Micro-Structured Surfaces", Las nanoestructuras se forman depositando un vapor de material nanoestructurante en la superficie del implante y formando nanoestructuras a partir del material nanoestructurante. El material de nanoestructura se puede vaporizar utilizando, por ejemplo, evaporación, pulverización catódica y deposición química de vapor. Los métodos de ejemplo de deposición incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento por pulverización catódica, recubrimiento por vapor térmico, pulverización por plasma, tecnología de deposición de vapor física por haz de electrones (EB-PVD), tecnología de deposición química de vapor, recubrimiento iónico y combinaciones de los mismos. Las nanoestructuras generalmente permanentes también pueden crearse usando métodos sustractivos que incluyen, pero no se limitan a, grabado químico o técnicas de grabado electroquímico. Las nanoestructuras se componen de un material similar al material de implante de base (por ejemplo, titanio) y, por lo tanto, se asume que son generalmente permanentes y con una mínima reactividad biológica. Las nanoestructuras se funden en la superficie del implante y, por lo general, presentan cortes mínimos y una geometría menos compleja que los nanocristales de HA descritos anteriormente.

Luego se puede aplicar una nanotopografía secundaria a la superficie del implante utilizando nanopartículas bioquímicamente activas (por ejemplo, nanocristales de HA) descritas anteriormente. La combinación de microestructuras, generalmente nanoestructuras permanentes y nanopartículas bioquímicamente activas (por ejemplo, nanocristales de HA) puede ser útil para aumentar la velocidad y/o el grado de integración de hueso a implante.

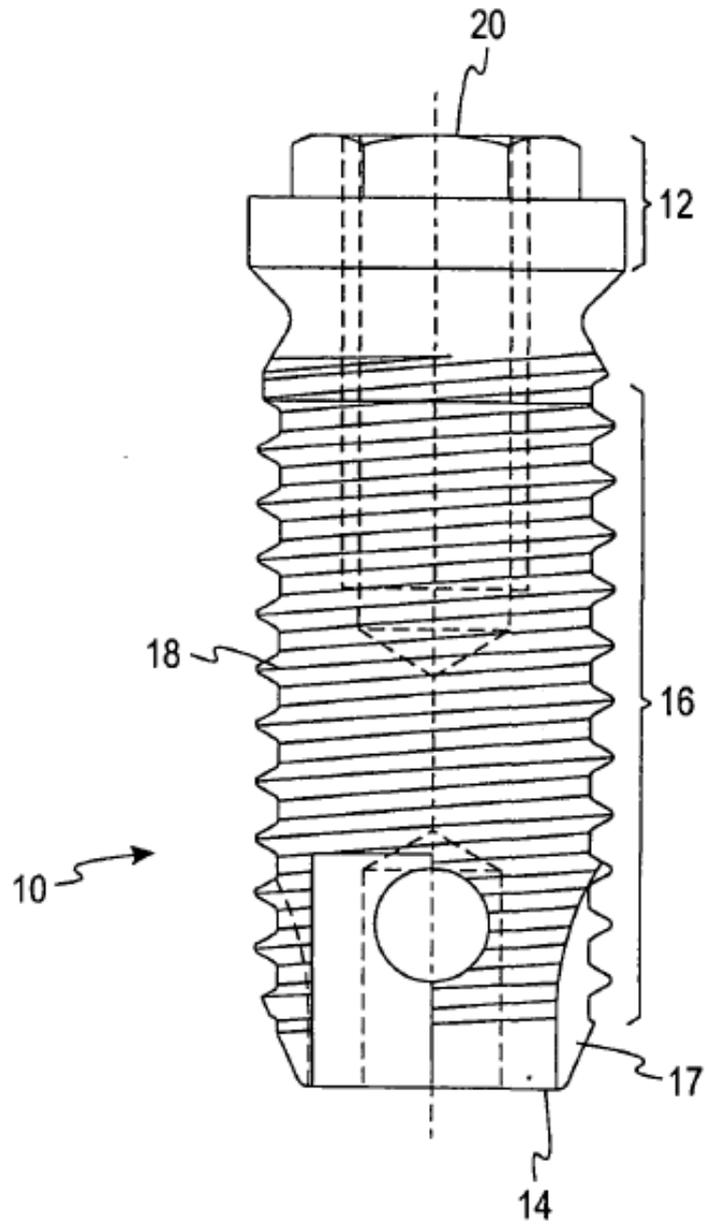
Dependiendo de la cantidad de nanoestructuras formadas en la superficie del implante, la nanotopografía secundaria puede depositarse en las nanoestructuras o en una parte generalmente plana de la superficie del implante (por ejemplo, entre nanoestructuras). Por ejemplo, si se han formado muchas nanoestructuras en la superficie del implante, es posible que se ubique una mayor cantidad de nanopartículas en las nanoestructuras. Sin embargo, si se forman menos nanoestructuras, se depositarán menos nanopartículas sobre las nanoestructuras y se depositará una mayor cantidad de nanopartículas sobre la parte generalmente plana de la parte del implante de la superficie del implante.

5 En esta realización alternativa de aplicar nanopartículas a una superficie nanoestructural generalmente permanente, las nanopartículas de fosfato de calcio preferiblemente se unen directamente a una capa de óxido de titanio y/o hidróxido de titanio formada en la superficie del implante. Por lo tanto, los métodos de la presente invención no requieren una molécula intermedia (por ejemplo, un alcóxido o silanos trifuncionales tales como aminopropiltrietoxisilano) para unir las nanopartículas al implante. La molécula intermedia puede, sin embargo, ser aplicada. Más bien, las nanopartículas se depositan utilizando un proceso de un solo paso para exponer la superficie áspera del implante a una solución coloidal que incluye las nanopartículas.

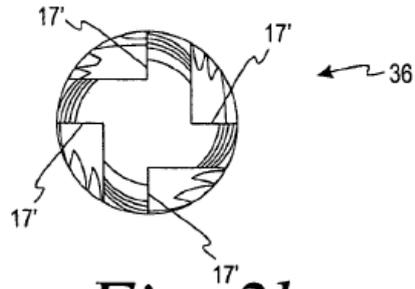
**REIVINDICACIONES**

1. Un método para formar un implante para ser implantado en un hueso vivo, el método que comprende los actos de:
- 5 hacer áspera al menos una porción de la superficie del implante para producir una superficie áspera a microescala;
- formar una superficie áspera a nanoescala que comprende nanoestructuras permanentes en la superficie áspera a microescala; y
- 10 depositar nanopartículas discretas en la superficie áspera a nanoescala a través de un proceso de un solo paso para exponer la superficie áspera a nanoescala a una solución que incluye las nanopartículas, las nanopartículas que comprenden hidroxiapatita, un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración;
- 15 en donde las nanopartículas discretas se unen directamente a una capa de óxido de titanio y/o hidróxido de titanio en la superficie del implante.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el implante está hecho de un metal seleccionado del grupo que consiste en tantalio, cobalto, cromo, titanio, acero inoxidable o aleaciones de los mismos.
- 20 3. El método de la reivindicación 1, en el que el implante es un implante dental y la parte de la superficie del implante es una porción inferior roscada para facilitar la unión con el hueso.
4. El método de la reivindicación 1, en el que el acto de formar una superficie áspera a nanoescala sobre la superficie áspera a microescala comprende:
- 25 proporcionar un vapor de un material nanoestructurante; y
- depositar el vapor en la superficie áspera a microescala para formar nanoestructuras del material de nanoestructura en la superficie del implante.
- 30 5. El método de la reivindicación 1, en el que el implante está hecho de titanio y el acto de dar aspereza a la superficie del implante para producir una superficie áspera a microescala comprende:
- 35 retirar una capa de óxido nativo de la superficie del implante; y
- grabar con ácido la superficie resultante.
6. El método de la reivindicación 1, en el que la superficie áspera a microescala tiene irregularidades, en el que las irregularidades tienen alturas de pico a valle no mayores de aproximadamente 20 micras.
- 40 7. El método de la reivindicación 1, en el que las nanopartículas incluyen nanocristales de hidroxiapatita que tienen dimensiones de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros.
8. El método de la reivindicación 7, en el que la solución incluye además un disolvente de 2-metoxietanol.
- 45 9. El método de acuerdo con la reivindicación 7 o la reivindicación 8, en el que la superficie áspera de microescala tiene irregularidades de microescala, en el que las irregularidades de microescala son de 1 micra a 100 micras.
10. Un implante dental que comprende:
- 50 una porción de cabeza que tiene una característica no giratoria; un extremo más inferior opuesto a la porción de cabeza; y una porción inferior roscada para enganchar el hueso entre la porción de la cabeza y el extremo más bajo, la porción inferior roscada tiene una superficie áspera con una serie de irregularidades a microescala que tienen nanoestructuras generalmente permanentes formadas en la misma, las irregularidades a microescala tienen alturas de pico a valle no mayores que aproximadamente 20 micrones, la porción inferior roscada incluye además nanopartículas discretas ubicadas en la superficie áspera, las nanopartículas que incluyen nanocristales de hidroxiapatita se unen directamente a una capa de óxido de titanio y/o hidróxido de titanio en la superficie del implante.
- 55 11. El implante de la reivindicación 10, en el que el implante está hecho de un metal seleccionado del grupo que consiste en titanio y aleaciones de titanio.
12. El implante de la reivindicación 10, en el que la superficie áspera que recibe las nanopartículas discretas no incluye un alcóxido o un silano trifuncional.
- 60 13. El implante de la reivindicación 10, en el que las nanoestructuras se forman depositando un vapor de un material de nanoestructuración en la superficie.
- 65

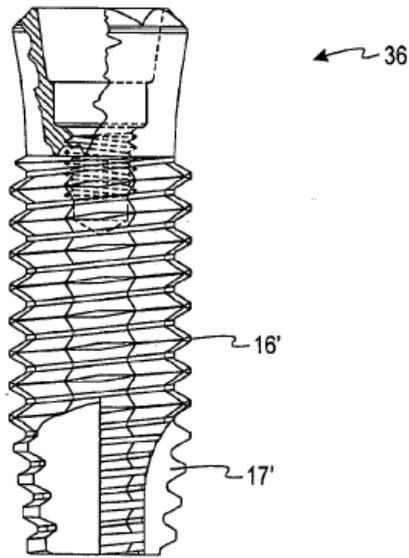
14. El implante de la reivindicación 10, en el que las nanopartículas de hidroxiapatita se depositan exponiendo la superficie a una solución que incluye las nanopartículas de hidroxiapatita.
- 5 15. El implante de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 10-14, en el que las nanopartículas de hidroxiapatita son nanocristales que tienen dimensiones de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros, y las irregularidades a microescala son de 1 micra a 100 micras.



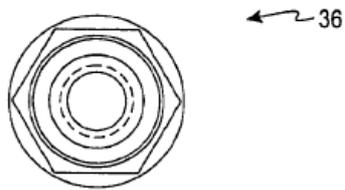
*Fig. 1*



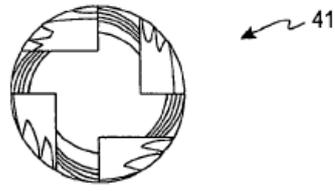
*Fig. 2b*



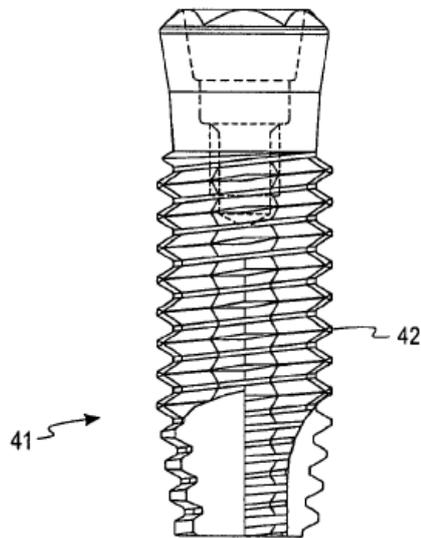
*Fig. 2a*



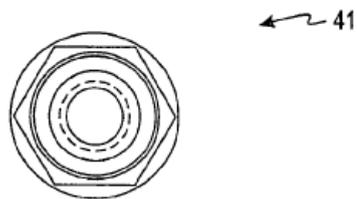
*Fig. 2c*



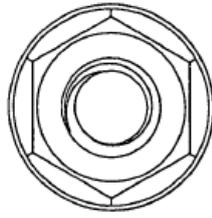
*Fig. 3b*



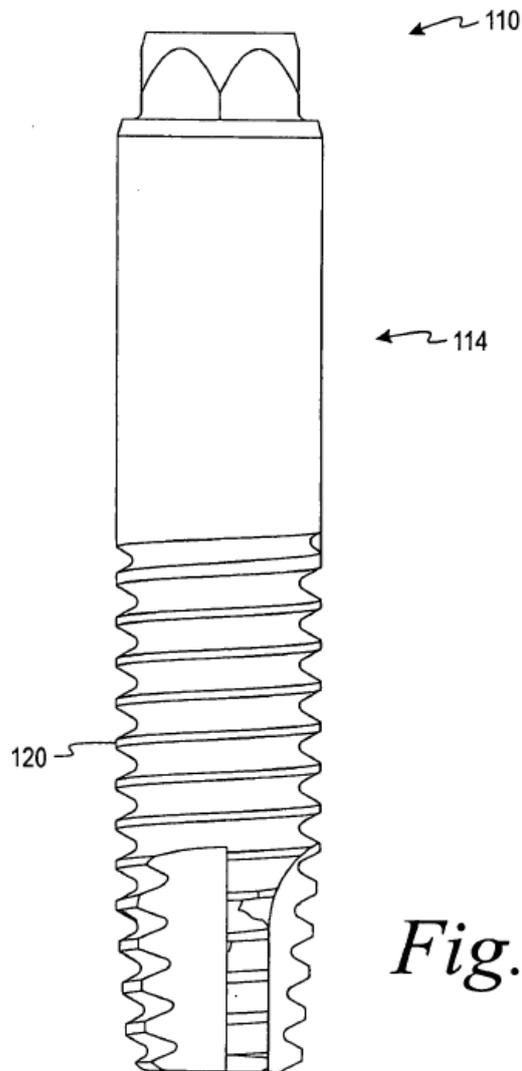
*Fig. 3a*



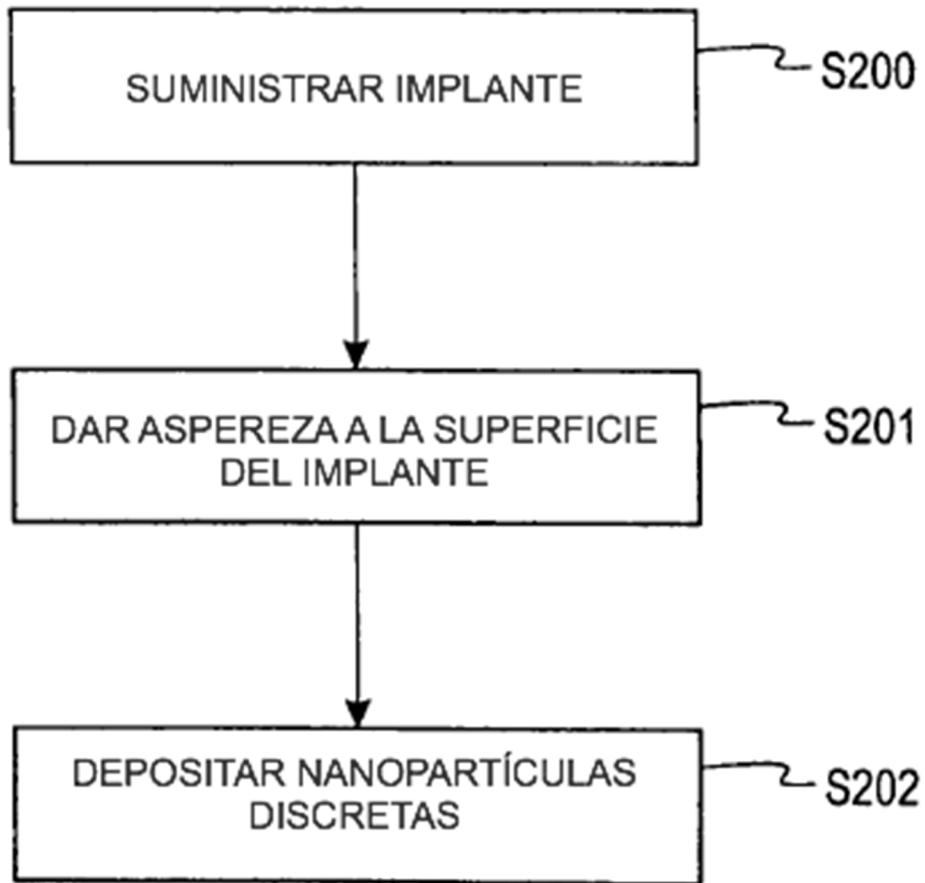
*Fig. 3c*



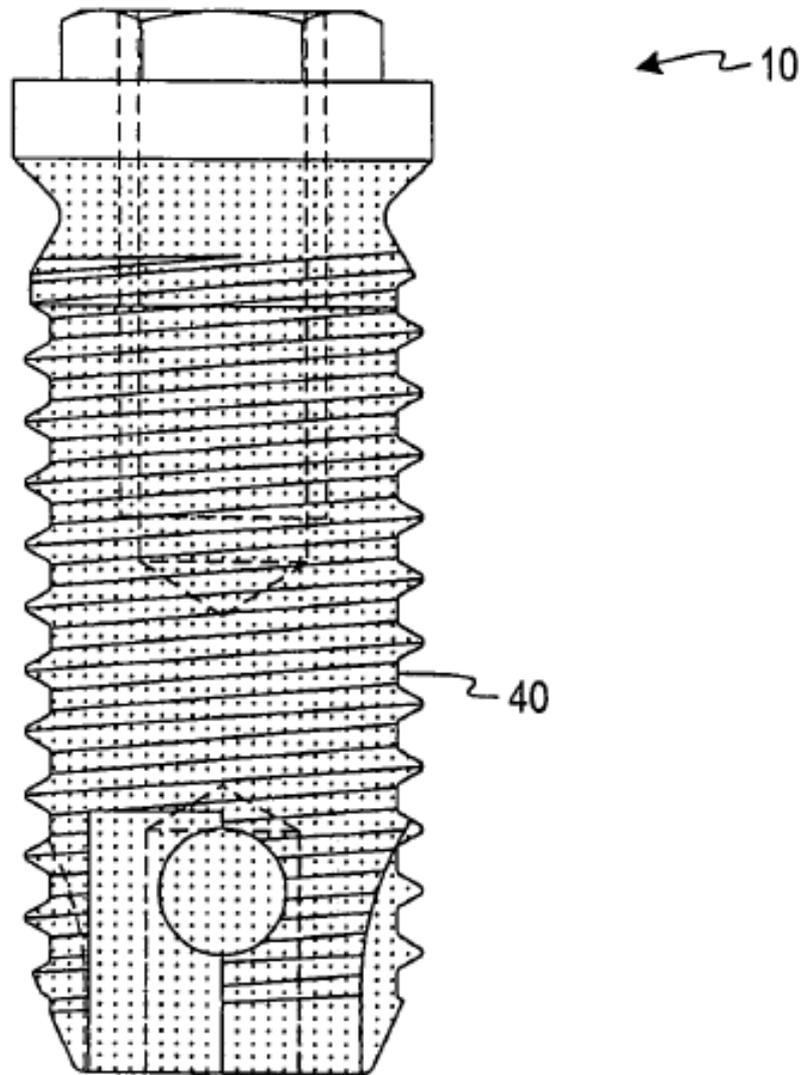
*Fig. 4b*



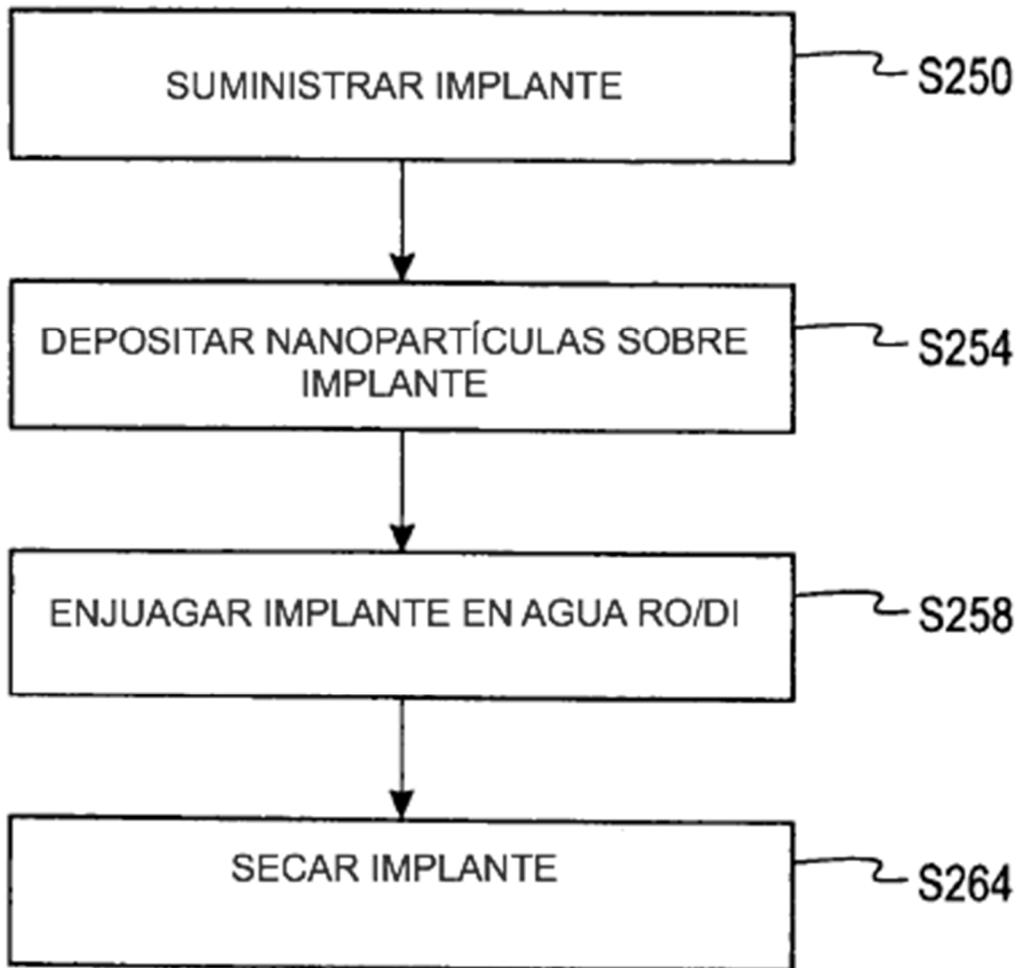
*Fig. 4a*



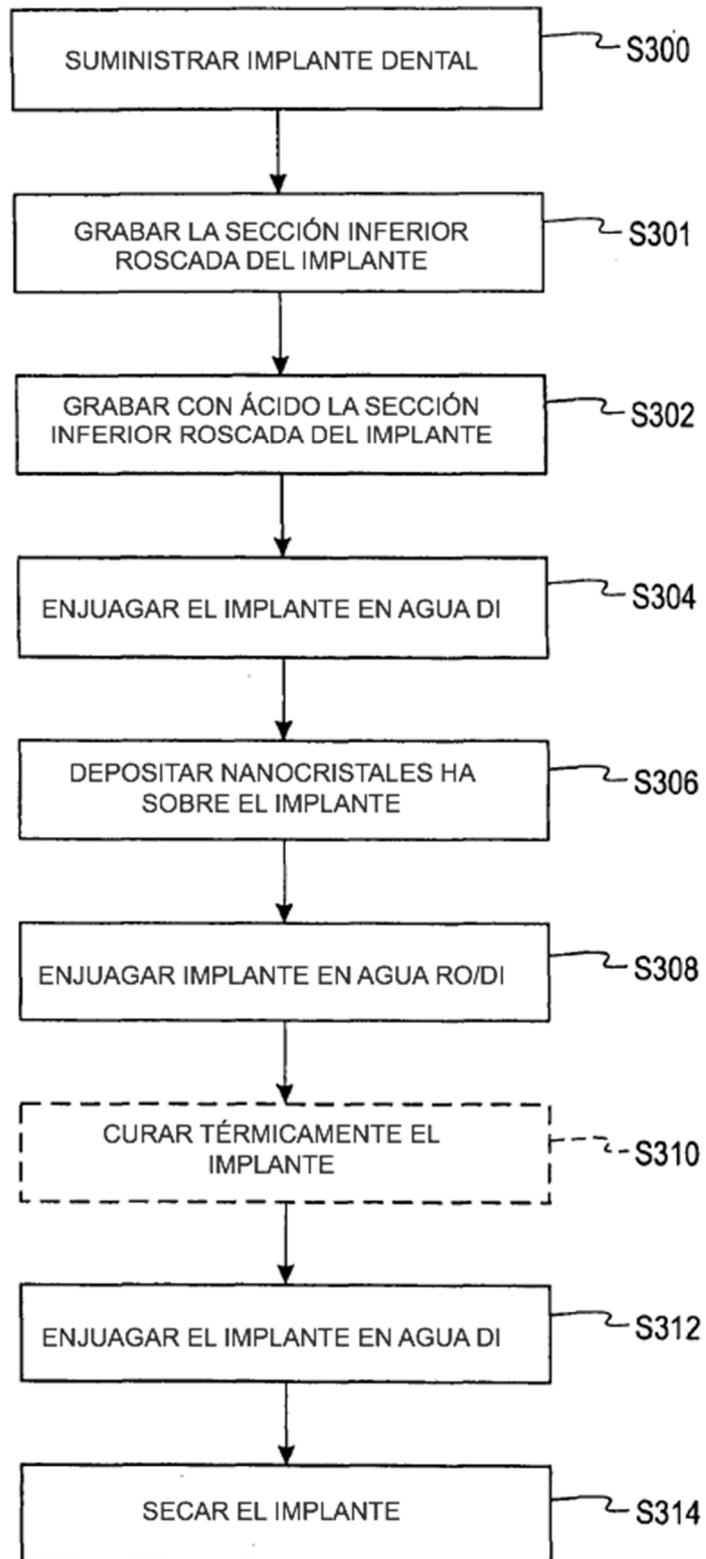
*Fig. 5*



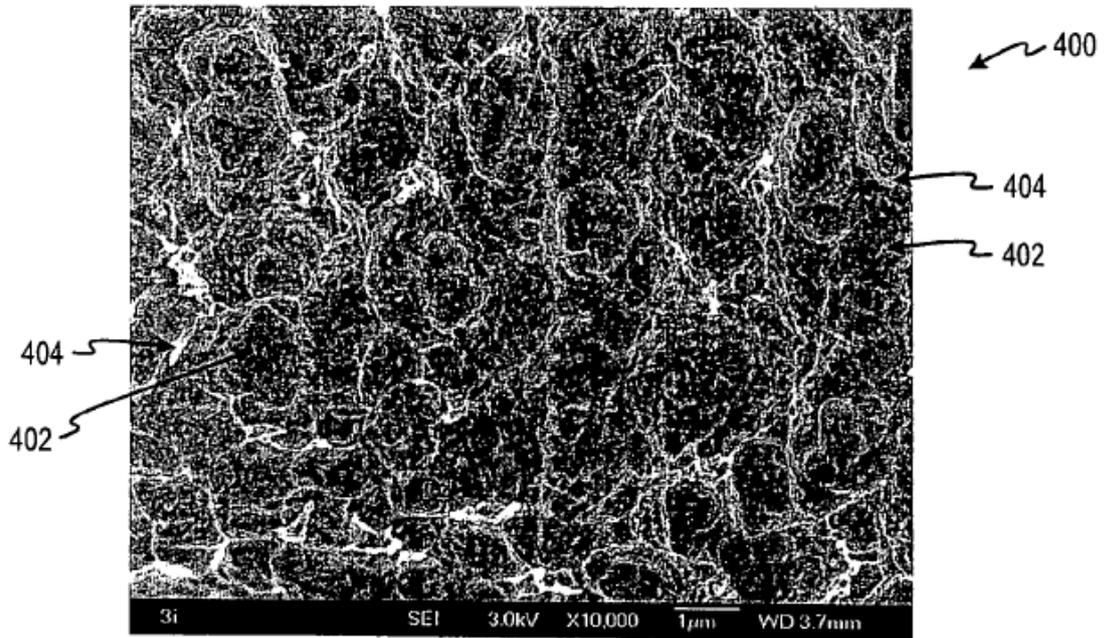
*Fig. 6*



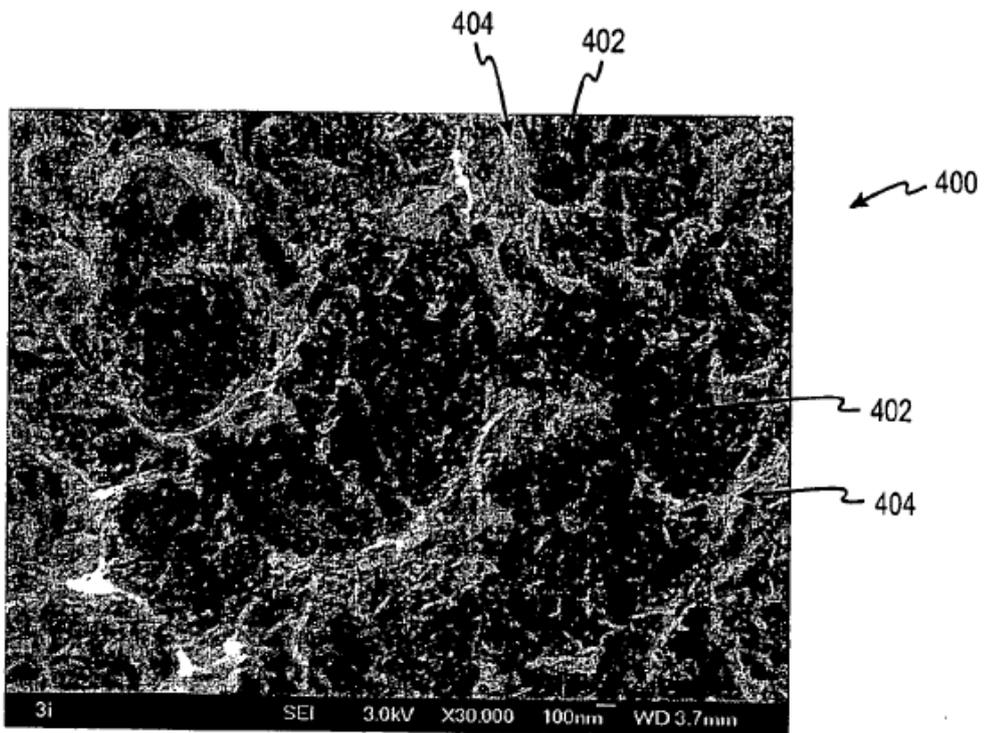
*Fig. 7a*



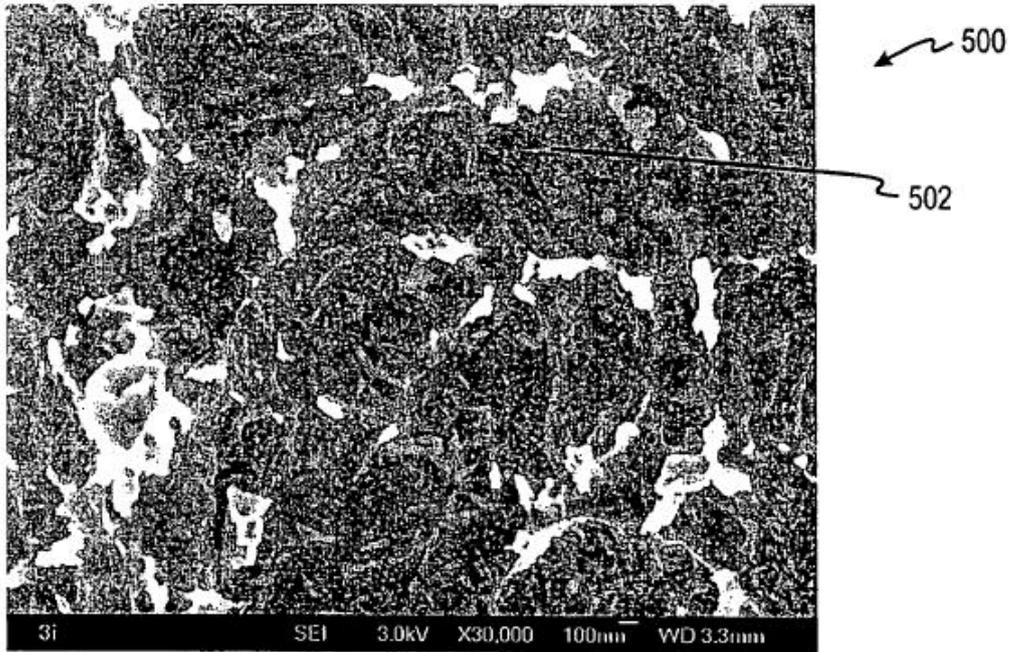
*Fig. 7b*



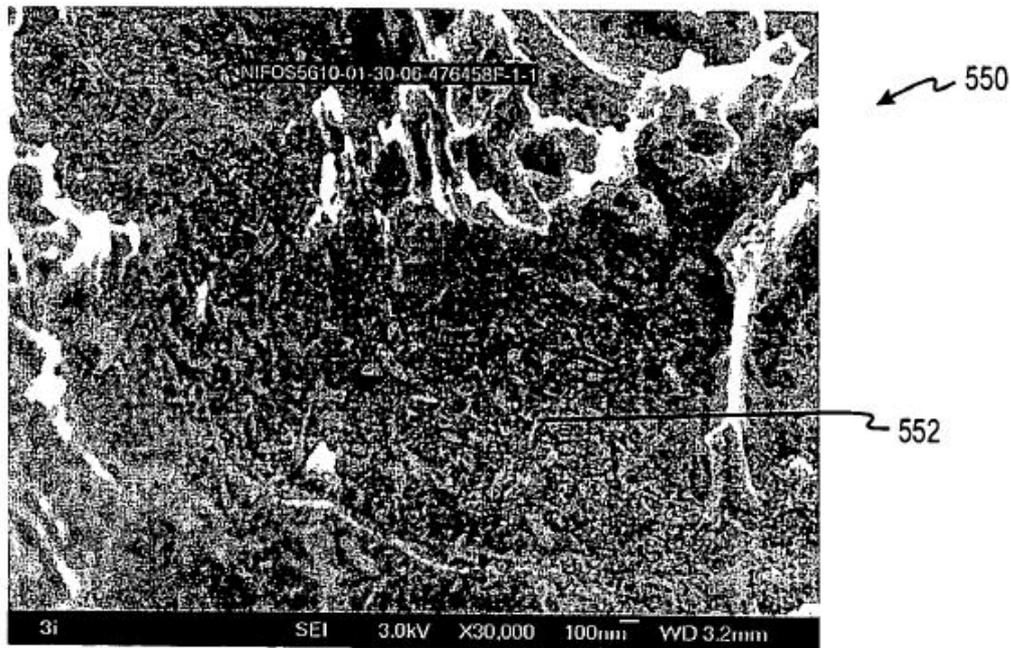
*Fig. 8a*



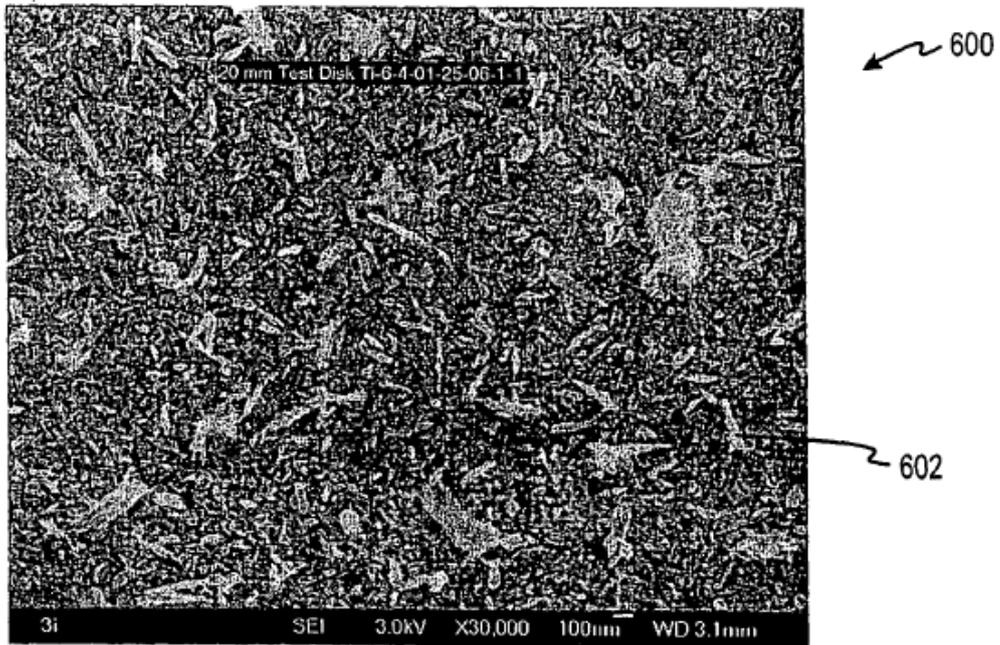
*Fig. 8b*



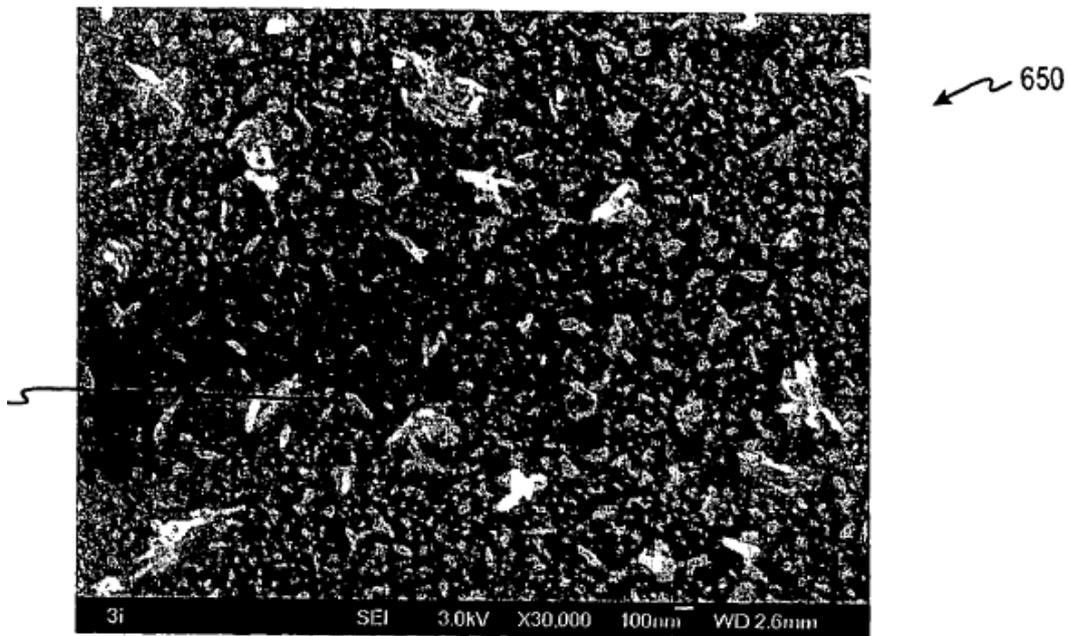
*Fig. 9a*



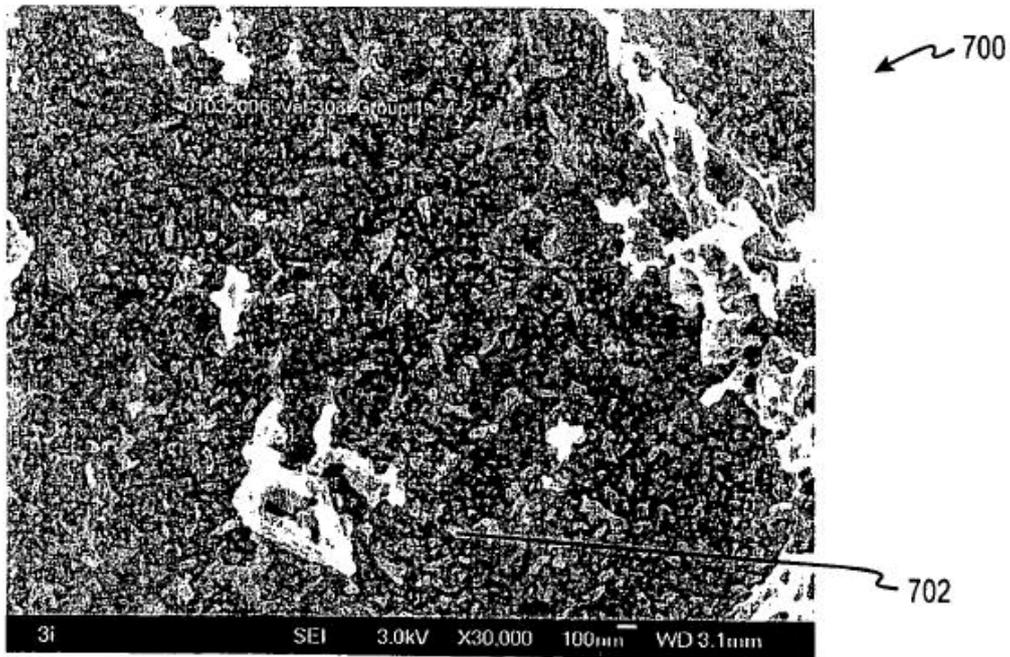
*Fig. 9b*



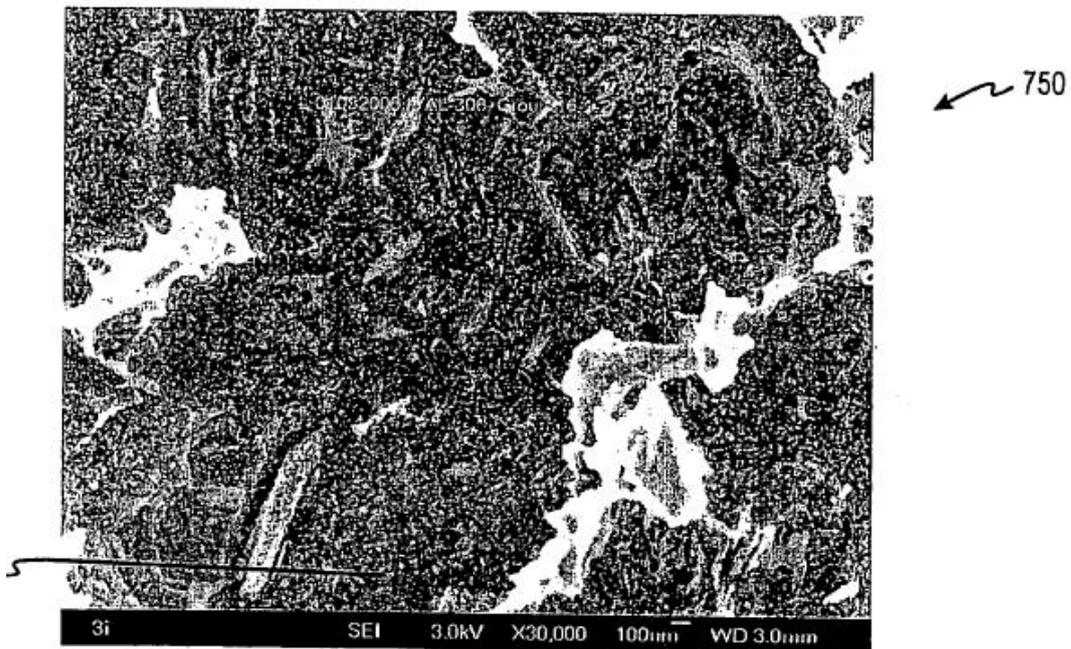
*Fig. 9c*



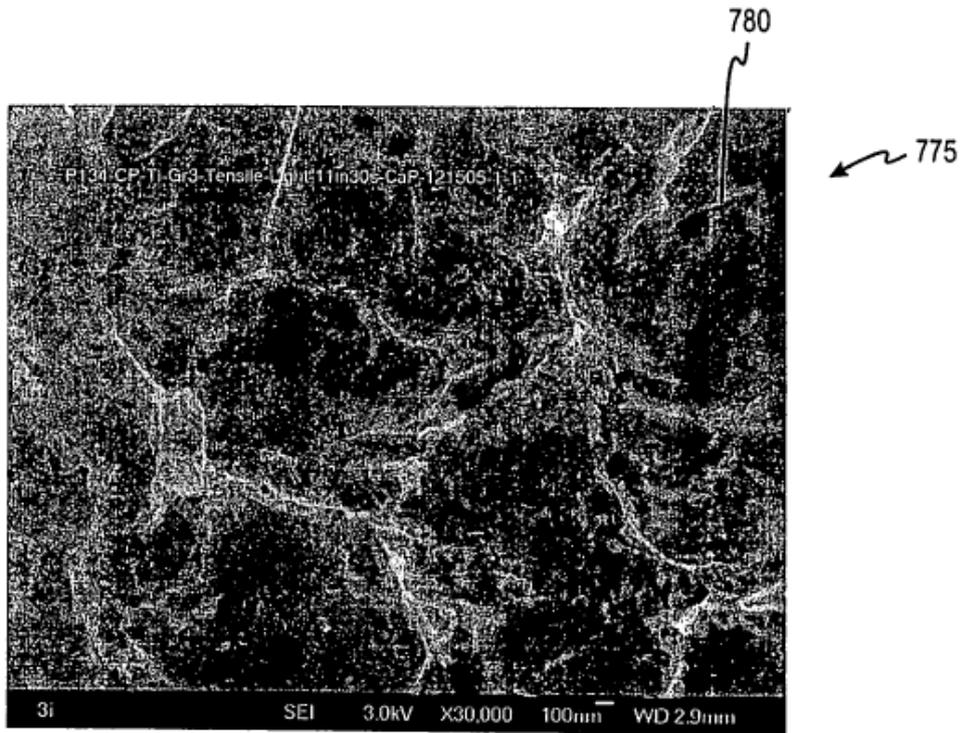
*Fig. 9d*



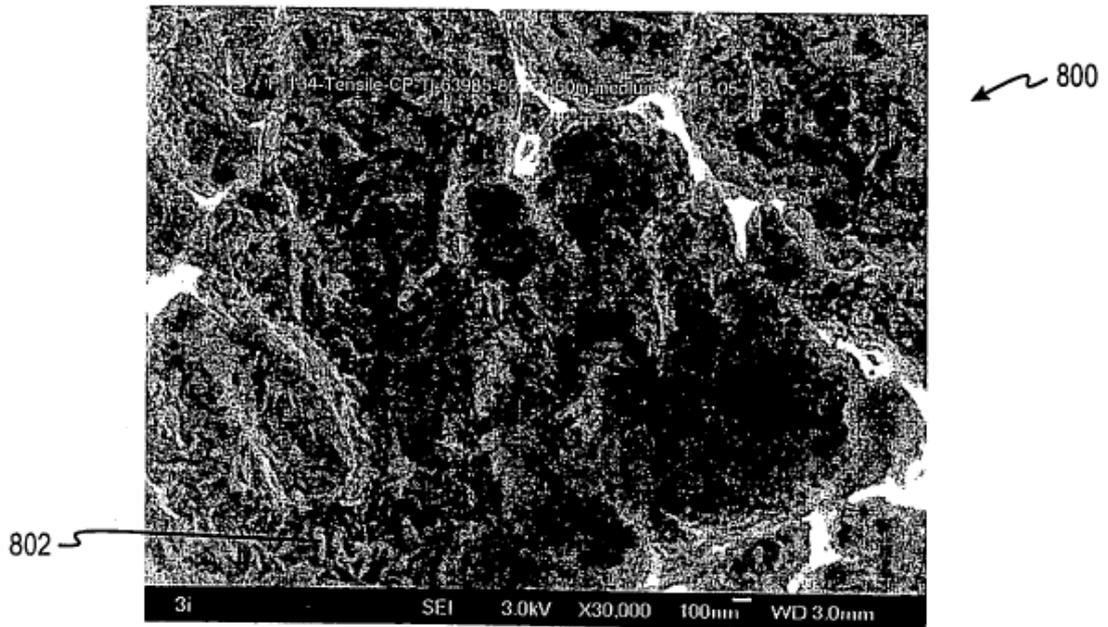
*Fig. 10*



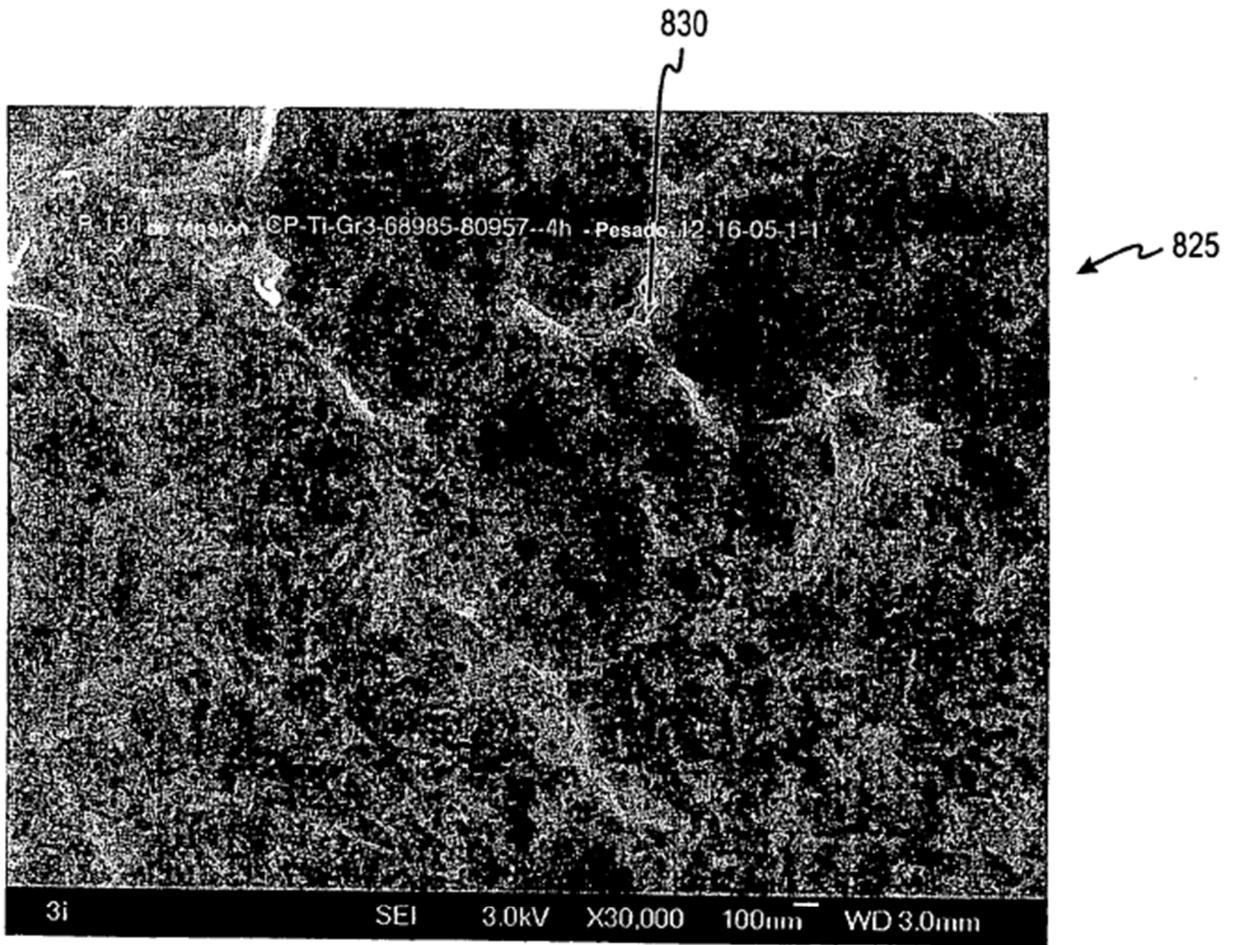
*Fig. 11*



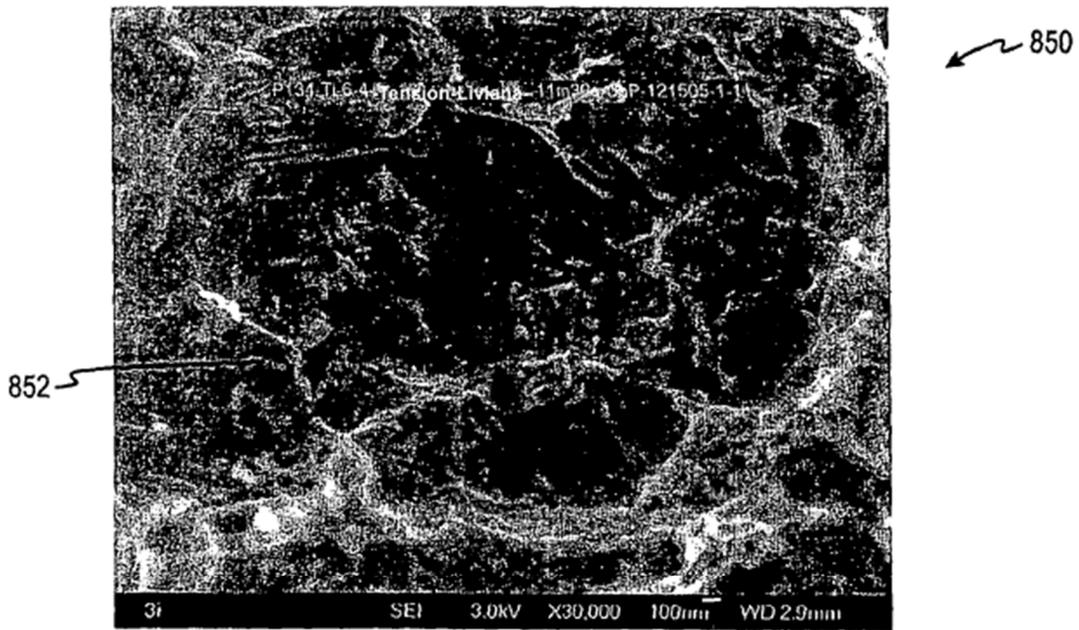
*Fig. 12a*



*Fig. 12b*



*Fig. 12c*



*Fig. 13a*



*Fig. 13b*



*Fig. 13c*