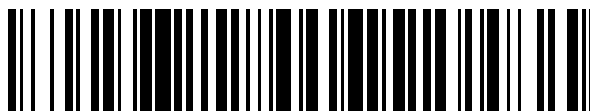


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 781 460**

51 Int. Cl.:

A61C 8/00

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.08.2016** **PCT/US2016/046354**

87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017** **WO17027593**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.08.2016** **E 16753793 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020** **EP 3334370**

54 Título: **Tratamiento superficial para una superficie de implante**

30 Prioridad:

11.08.2015 US 201562203733 P

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

02.09.2020

73 Titular/es:

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

72 Inventor/es:

**MANDANICI, DANIEL;
SUTTIN, ZACHARY, B.;
LIN, KENG-MIN y
SANCHEZ, OLGA**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 781 460 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

Tratamiento superficial para una superficie de implante

Campo de la invención

5 Esta invención se relaciona en general con implantes y, en particular, con implantes dentales que tienen una capa de complejidades topográficas en los intervalos gruesos de micrones, finos de micrones y submicrones, respectivamente.

Antecedentes de la invención

Los documentos en la técnica están ejemplificados por los documentos US 2011/233169 A1 y US 2009/035722 A1.

10 Se está volviendo 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 están compuestos de metal y aleaciones de metal, 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 una osteointegración suficiente. En otras palabras, se debe formar y retener un enlace entre el implante y el hueso. La superficie del implante puede ser rugosa para ayudar a mejorar el proceso de osteointegración. Ejemplos no limitativos de procesos para la formación de rugosidad en la superficie de un implante incluyen grabado con ácido y granallado, que imparten rugosidad en la superficie.

20 Otras técnicas existentes implican formar un recubrimiento generalmente delgado (por ejemplo, generalmente menos de 10 micrones) de materiales de osteointegración, tales como hidroxiapatita (HA), otros fosfatos de calcio u otros compuestos de osteointegración para formar un compuesto químico directo entre el implante y el hueso. La aspersión y la pulverización con plasma son dos técnicas principales que se han utilizado para depositar, por ejemplo, HA, en una superficie de implante.

25 Las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Unidos Nos. 2008/0220394, 2007/0110890 y 2007/0112353 divulgan métodos de deposición discreta de cristales de hidroxiapatita para impartir una topografía a escala nanométrica. Aunque son efectivos, los procesos divulgados requieren que se deje una sustancia residual (es decir, cristales de HA) en la superficie después del procesamiento para impartir una topografía a escala nanométrica en la superficie.

La presente invención se dirige a un implante mejorado que tiene una topografía submicrónica superpuesta en topografías de dos micrones para mejorar la rata y el alcance de la osteointegración y los métodos para hacer la misma.

Resumen de la invención

30 En un proceso descrito aquí, se divulga un método para formar un implante que va a ser implantado en hueso vivo. El implante está formado por un material que comprende titanio. El método incluye deformar al menos una porción de una superficie del implante para producir una primera topografía a escala micrométrica. El método incluye además eliminar al menos una porción de la superficie para producir una segunda topografía a escala micrométrica superpuesta en la primera topografía. La segunda topografía a escala micrométrica es generalmente menos gruesa que la primera topografía a escala micrométrica. El método incluye además agregar una topografía submicrónica superpuesta en las topografías a escala micrométrica primera y segunda, donde la topografía submicrónica incluye estructuras en forma de tubo.

40 En otro proceso, se divulga otro método para formar un implante que va a ser implantado en hueso vivo. El método incluye granallar al menos la porción de una superficie del implante para producir una primera superficie rugosa que incluye alturas de pico a valle de aproximadamente 10 micrones hasta aproximadamente 30 micrones. El método incluye además el grabado con ácido de la superficie granallada para producir una segunda superficie rugosa que tiene alturas de pico a valle de menos de aproximadamente 10 micrones superpuestas en la primera superficie rugosa. El método incluye además proporcionar una topografía submicrónica superpuesta en la segunda superficie rugosa, donde la topografía submicrónica incluye estructuras en forma de tubo a escala nanométrica.

45 En una realización, se divulga un implante que se va a implantar en hueso vivo. El implante está formado por un material que comprende titanio. El implante incluye una primera topografía a escala micrométrica. El implante incluye además una segunda topografía a escala micrométrica superpuesta en la primera topografía. La segunda topografía a escala micrométrica es generalmente menos gruesa que la primera topografía a escala micrométrica. El implante incluye además una topografía submicrónica superpuesta en las topografías a escala micrométrica primera y segunda. La topografía submicrónica incluye estructuras en forma de tubo.

El resumen anterior de la presente invención no pretende representar cada realización, o cada aspecto, de la presente invención. Este es el propósito de las figuras y la descripción detallada que sigue.

Breve descripción de los dibujos

Las ventajas anteriores y otras de la invención se harán evidentes al leer la siguiente descripción detallada y al hacer referencia a los dibujos.

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

La FIG. 2a es una vista lateral de un implante de acuerdo con una segunda realización.

5 La FIG. 2b es una vista del extremo de inserción del implante de la FIG. 2a.

La FIG. 2c es una vista del extremo gingival del implante de las FIGs. 2a, 2b.

La FIG. 3a es una vista lateral de un implante de acuerdo con una tercera realización.

La FIG. 3b es una vista del extremo de inserción del implante de la FIG. 3a.

La FIG. 3c es una vista del extremo gingival del implante de las FIGs. 3a, 3b.

10 La FIG. 4a es una vista lateral de un implante de acuerdo con una cuarta realización.

La FIG. 4b es una vista del extremo del implante de la FIG. 4a.

La FIG. 5 es un diagrama de flujo que detalla un método para formar un implante de acuerdo con una realización.

La FIG. 6 es una vista lateral del implante en la FIG. 1 con una superficie exterior rugosa.

La FIG. 7 es un diagrama de flujo que detalla un método para formar un implante de acuerdo con otra realización.

15 La FIG. 8a es una imagen de microscopía Electrónica de Barrido de Emisión de Campo (FESEM) que muestra un titanio comercialmente puro que tiene una topografía gruesa en micrones, fina en micrones y submicrones, a 5kX.

La FIG. 8b es una imagen FESEM que muestra el implante de la FIG. 8a a 10kX.

La FIG. 8c es una imagen FESEM que muestra el implante de las FIGs. 8a, 8b a 30kX.

Descripción detallada de la invención

20 Las realizaciones discutidas aquí están dirigidas a implantes que tienen varias capas de complejidades de la superficie topográfica en intervalos a escala distintos y variados y métodos para hacer lo mismo. Específicamente, los implantes discutidos aquí incluyen complejidades topográficas en los intervalos a escala gruesos de micrones, finos de micrones y submicrones.

25 Un implante en el contexto de la presente invención indica un dispositivo destinado a colocarse dentro de un cuerpo humano, tal como para conectar estructuras esqueléticas (por ejemplo, un implante de cadera) o para servir como un accesorio para una parte del cuerpo (por ejemplo, un accesorio para un diente artificial). Aunque el resto de esta solicitud está dirigida a implantes dentales, se contempla que las realizaciones discutidas aquí también pueden aplicarse a otros implantes (por ejemplo, médicos).

30 La FIG. 1 muestra un implante 10 dental estándar que incluye una porción 12 de cabeza, un extremo 14 más bajo y una porción 16 roscada inferior. El implante 10 puede, por ejemplo, estar hecho de titanio, tantalio, cobalto, cromo, acero inoxidable o aleaciones de los mismos. Las FIGs. 2a-c, 3a-c y 4a-b, que se analizan a continuación, describen diseños de implantes alternativos que también pueden usarse con la presente invención.

35 En el implante 10 de la FIG. 1, la porción 12 de cabeza incluye una característica no rotacional. En la realización mostrada, la característica no rotacional incluye un saliente 20 poligonal que puede acoplarse con una herramienta que atornilla el implante 10 en el tejido óseo. En la realización ilustrada, el saliente 20 poligonal es hexagonal. El saliente 20 poligonal también se puede usar para enganchar de manera no rotacional una cavidad con forma correspondiente en un componente restaurador o protésico que está unido al implante 10.

40 El exterior de la porción 16 inferior roscada facilita la unión con el hueso o la encía. La sección 16 inferior roscada incluye una rosca 18 que realiza una pluralidad de vueltas alrededor del implante 10. La porción 16 roscada inferior puede incluir además una región autorroscante con bordes 17 de corte incrementales que permite instalar el implante 10 sin la necesidad de un golpe de hueso. Estos bordes 17 de corte incrementales se describen en detalle en la Patente de los Estados Unidos No. 5,727,943, titulada "Self-Tapping, Screw-Type Dental Implant".

45 Las FIGs. 2a-c divulgan un implante 36 que difiere del implante 10 de la FIG. 1 en los detalles de los bordes 17' y los contornos de las roscas que definen el exterior de la porción 16' roscada inferior. Cuando se ve en la sección transversal (véase la FIG. 1b), la superficie 16' externa roscada no es circular en la región de las roscas y/o los canales entre las roscas. Este tipo de estructura de rosca se describe en detalle en la Patente de los Estados Unidos No. 5,902,109, titulada "Reduced Friction, Screw-Type Dental Implant".

En las FIGs. 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 desde aproximadamente 4.5 mm hasta aproximadamente 6.0 mm, siendo el diámetro de 5.0 mm una dimensión bastante común para un implante de diámetro ancho. Tal implante 41 es útil para acoplar uno o ambos huesos corticales para proporcionar una mayor estabilidad, especialmente durante el período de tiempo después de la instalación.

Las FIGs. 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 nitrato de titanio, por lo que el titanio subyacente o la aleación de titanio no se ven fácilmente a través de la encía. El implante 110 también incluye una porción 120 roscada que puede incluir varias estructuras de rosca y preferiblemente rugosas para aumentar el proceso de osteointegración. Se contempla que implantes distintos a los ilustrados en las FIGs. 1-4 pueden usarse con la presente invención.

De acuerdo con las realizaciones descritas aquí, se divulga una superficie de implante topográficamente compleja que incluye "capas" de superficies que tienen intervalos a escala distintos y variados. La superficie topográficamente compleja generalmente incluye una superficie rugosa submicrónica que tiene estructuras en forma de tubo superpuestas en una o más superficies rugosas a escala micrométrica de al menos una porción (por ejemplo, la porción inferior roscada) de la superficie de un implante. Debe entenderse que "escala micrométrica", como se usa aquí, describe un artículo o característica generalmente medida en micrones, tal como, por ejemplo, 1 micrón a 100 micrones. Debe entenderse que "submicrónico" o "escala nanométrica", como se usa aquí, describen un artículo o característica generalmente medidos en nanómetros tal como, por ejemplo, 1 nanómetro a 500 nanómetros.

En una realización, el implante es un implante de titanio o aleación de titanio (por ejemplo, de aleación ELI Ti-6Al4V), y las estructuras en forma de tubo submicrónico son tubos de dióxido de titanio (TiO₂) a escala nanométrica formados usando anodización potencioestática usando una solución acuosa que incluye iones de flúor. Los atributos (por ejemplo, altura, diámetro, espesor de pared, espaciado) de las estructuras en forma de tubo submicrónicas pueden controlarse directamente mediante la manipulación de la configuración y preparación de la anodización.

Pasando ahora a la FIG. 5, se expone un método general para formar un implante de acuerdo con una realización. En el paso 500, se proporciona un implante. Al menos una porción de la superficie del implante es rugosa para formar una primera topografía a escala micrométrica en el paso 501. La formación de rugosidad del paso 501 puede incluir deformar la superficie del implante, por ejemplo, mediante granallado, para formar una topografía gruesa en micrones. La topografía gruesa en micrones puede incluir alturas de pico a valle de aproximadamente 1 micrón hasta aproximadamente 30 micrones. En una realización, la topografía gruesa en micrones incluye alturas de pico a valle de aproximadamente 10 micrones hasta aproximadamente 20 micrones. Como un ejemplo, la FIG. 6 muestra el implante 10 de la FIG. 1 que tiene una superficie 630 rugosa.

En el paso 502, la porción de la superficie del implante es más rugosa para formar una segunda topografía a escala micrométrica. El segundo paso 502 de formación de rugosidad puede incluir retirar/grabar al menos una porción de la superficie del implante, por ejemplo, mediante grabado con ácido de la superficie del implante, para formar una topografía de micrones finos. Las alturas de pico a valle de la topografía de micrones finos son generalmente menores de aproximadamente 10 micrones. En una realización, las alturas de pico a valle varían de aproximadamente 1 micrón hasta aproximadamente 3 micrones. Las distancias de pico a pico pueden ser inferiores a aproximadamente 3 micrones.

Una topografía submicrónica que incluye estructuras en forma de tubo a escala nanométrica puede superponerse en las topografías a escala micrométrica primera y segunda en el paso 503. La topografía submicrónica generalmente incluye bolsas irregulares de estructuras en forma de tubo a escala nanométrica que generalmente son consistentes en altura y diámetro. La topografía a escala nanométrica se puede formar usando anodización potencioestática usando una solución de electrolito acuosa que incluye iones fluoruro para formar las estructuras en forma de tubo. Las alturas de las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica pueden variar desde aproximadamente 10 nanómetros hasta aproximadamente 400 nanómetros. En algunas realizaciones, las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica se fabrican a partir de la propia capa de TiO₂ del implante. La topografía submicrónica del paso 503 ayuda a impactar y acelerar las primeras etapas de la osteointegración entre la superficie del implante y el hueso adyacente.

Las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica generalmente se forman en la base de los valles de la segunda topografía a escala micrométrica, dejando la segunda topografía a escala micrométrica generalmente intacta. La superficie disponible en la base de cada valle de la segunda topografía a escala micrométrica generalmente dicta el tamaño de un grupo dado de estructuras en forma de tubo. Como tal, las estructuras en forma de tubo se forman de manera generalmente irregular. Esta irregularidad en la formación de grupos aumenta aún más cuando una superficie dada incluye las características gruesas en micrones y finos en micrones de las topografías a escala micrométrica primera y segunda, respectivamente.

Con referencia ahora a la FIG. 7, se ilustra un método más detallado para formar un implante de acuerdo con otra realización. En el paso 700 se proporciona un implante dental compuesto de titanio (por ejemplo, titanio de Grado 3

(químico) químicamente puro) o una aleación de titanio (por ejemplo, aleación de titanio 6AL-4V ELI). El implante dental puede ser un implante dental roscado. La superficie del implante es generalmente limpia y seca. Al menos una porción del implante (por ejemplo, la porción inferior roscada para entrar en contacto con el hueso) se granalla para formar una topografía gruesa en micrones en el paso 701. En una realización, una porción del implante para entrar en contacto con el tejido blando se enmascara de manera que no es rugoso, sino que, en general, permanece liso. Un ejemplo no limitante de medios que pueden usarse para granallar la superficie incluye medios de hidroxiapatita (HA) bioreabsorbibles. Los medios de granallado pueden tener un tamaño de grano de menos de aproximadamente 500 μm de tamaño. En otras realizaciones, el tamaño de grano de los medios de granallado utilizados para lograr la rugosidad superficial deseada es de aproximadamente 180-300 μm o 300-425 μm . La topografía gruesa en micrones puede incluir alturas de pico a valle de aproximadamente 1 micróon hasta aproximadamente 30 micrones. En una realización, la topografía gruesa en micrones incluye alturas de pico a valle desde aproximadamente 10 micrones hasta aproximadamente 30 micrones.

La parte inferior roscada del implante se graba con ácido para formar una superficie rugosa a escala micrométrica fina en el paso 702. El grabado con ácido puede incluir la eliminación de una capa de óxido nativo de la superficie del implante. La capa de óxido nativo puede eliminarse mediante una primera solución ácida, que puede incluir ácido fluorhídrico acuoso. La porción inferior roscada se graba con ácido, lo que puede incluir sumergir el implante en una mezcla de ácidos sulfúrico y clorhídrico. Este tipo de método de formación de rugosidad utilizado en titanio comercialmente puro (CP) se describe en detalle en la Patente de los Estados Unidos No. 5,876,453, titulada "Implant Surface Preparation". Un método de formación de rugosidad adicional utilizado en aleación de titanio 6AL-4V ELI se describe en detalle en la Publicación de Solicitud de Patente de los Estados Unidos No. 2004/0265780, titulada "Surface Treatment Process for Implants Made of Titanium Alloy". Las alturas de pico a valle de la topografía a escala micrométrica fina son generalmente menores de aproximadamente 10 micrones. En una realización, las alturas de pico a valle varían de aproximadamente 1 micróon hasta aproximadamente 3 micrones. Las distancias de pico a pico pueden ser inferiores a aproximadamente 3 micrones.

Se contempla que se pueden usar otras técnicas de formación de rugosidad de la superficie para lograr las topografías de superficie en gruesos de micrones y finos de micrones deseados descritos aquí. Dichas técnicas de formación de rugosidad pueden incluir, pero no se limitan a, granallado, grabado con ácido, pulverización con plasma de titanio y combinaciones de los mismos.

El granallado y el grabado con ácido de la porción inferior roscada para formar la superficie rugosa a escala micrométrica de doble capa generalmente da como resultado una superficie que incluye ambos niveles de topografía, por ejemplo, con alturas de pico a valle de menos de aproximadamente 10 micrones superpuestas en una superficie que tiene alturas de pico a valle que varían desde aproximadamente 10 micrones hasta aproximadamente 30 micrones.

En el paso 703, la superficie rugosa a escala micrométrica de doble capa se sumerge en una solución electrolítica acuosa que incluye iones fluoruro y se expone a anodización potencioestática para producir una topografía submicrónica que incluye estructuras en forma de tubo a escala nanométrica superpuestas en la superficie rugosa a escala micrométrica de doble capa. La solución puede incluir, por ejemplo, ácido fluorhídrico (HF), fluoruro de sodio (NaF), fluoruro de amonio (NH₄F), fluoruro de potasio (KF), cualquier otro compuesto que pueda producir suficientes iones de fluoruro en solución, combinaciones de los mismos o similares. Generalmente, la anodización potencioestática descrita aquí da como resultado estructuras en forma de tubo a escala nanométrica que tienen alturas de aproximadamente 10 nanómetros hasta varios micrones con diámetros que varían desde aproximadamente 10 nanómetros hasta aproximadamente 400 nanómetros. En una realización, las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica que tienen alturas que varían desde aproximadamente 200 nanómetros hasta aproximadamente 400 nanómetros con diámetros que varían desde aproximadamente 75 nanómetros hasta aproximadamente 125 nanómetros.

Para las soluciones acuosas que incluyen iones fluoruro, los diámetros de las estructuras en forma de tubo resultantes generalmente dependen del voltaje del sistema aplicado. Las alturas de las estructuras en forma de tubo generalmente dependen de factores como el tiempo de proceso, la temperatura de la solución acuosa, el contenido de la solución acuosa (por ejemplo, contenido alto/bajo de H₂O, fuente/concentración de iones fluoruro, etc.), voltaje, material del cátodo (por ejemplo, titanio o Pt-titanio), y similares. Las variaciones en las características de las estructuras en forma de tubo varían desde estructuras generalmente planas en forma de panal hasta tubos que tienen alturas de hasta varios micrones.

En un ejemplo, se puede preparar una solución electrolítica acuosa que tiene aproximadamente 0.125 hasta aproximadamente 0.50 % en p/p de solución de ácido fluorhídrico (HF) usando aproximadamente 49 % en p/p de solución madre de HF. La solución puede mantenerse a temperatura ambiente o cerca de ella (aproximadamente 23 °C hasta aproximadamente 26 °C) durante todo el proceso de anodización.

De acuerdo con el proceso de anodización de una realización, el cable positivo de una fuente de alimentación de 110 V está conectado a un dispositivo con un implante de titanio asegurado al mismo (ánodo). El cable negativo de la fuente de alimentación está conectado a una placa de metal o estructura de malla (cátodo) de titanio o platino recubierto de platino. Tanto el ánodo como el cátodo están asegurados en un recipiente muy cerca uno del otro. Se

vierte una solución electrolítica en el recipiente, sumergiendo completamente tanto el ánodo como el cátodo. La fuente de alimentación puede aplicar un voltaje que varía desde aproximadamente 5 voltios hasta aproximadamente 60 voltios con una corriente de aproximadamente 1 miliamperio hasta una salida máxima de aproximadamente 2 amperios. Las variaciones en el voltaje generalmente dan como resultado variaciones en los diámetros de las estructuras en forma de tubo resultantes. En una realización, la fuente de alimentación se establece en aproximadamente 20 V con una salida máxima de aproximadamente 2 amperios. Se enciende la alimentación y se aplica un voltaje al sistema (ánodo, cátodo, solución de electrolito) durante un tiempo predeterminado (por ejemplo, aproximadamente 30 minutos $\pm$ 30 segundos).

En el paso 704, el implante se enjuaga. El implante se puede enjuagar cualquier cantidad de veces adecuada. En una realización, el implante se enjuaga en dos baños consecutivos de ósmosis reversa (RO)/agua desionizada (DI) durante aproximadamente 30 segundos cada uno. Los baños RO/DI pueden tener temperaturas que oscilan entre aproximadamente 23 °C y aproximadamente 26 °C. Los baños RO/DI representan una temperatura ambiente, un enjuague de arrastre y un enjuague final, respectivamente, utilizados para eliminar la solución residual del procesamiento (paso 703). El implante puede enjuagarse luego en un baño RO/DI calentado que tiene una temperatura que varía desde aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 30 segundos para facilitar el secado instantáneo.

En el paso 705, el implante puede secarse en horno para facilitar aún más el secado rápido del implante. En una realización, el implante se coloca en un horno de convección forzada directamente después de los enjuagues del paso 704. Se puede dejar que el implante se seque en el horno durante aproximadamente 20 minutos hasta aproximadamente 40 minutos. En una realización, el implante se seca a una temperatura de aproximadamente 100 °C durante aproximadamente 30 minutos.

En el paso 706, el implante se recoce en un horno de alta temperatura a una temperatura que varía desde aproximadamente 475 °C hasta aproximadamente 550 °C durante aproximadamente 115 minutos hasta aproximadamente 125 minutos. En una realización, el implante se recoce a una temperatura de aproximadamente 525 °C durante aproximadamente 2 horas.

Los nanocristales de hidroxiapatita (HA) se pueden depositar opcionalmente sobre y a lo largo de las complejidades de las estructuras en forma de tubo submicrónico del implante en el paso 707, creando así una cuarta capa de complejidad topográfica. Los nanocristales de HA pueden tener un tamaño que varía desde aproximadamente 1 nanómetro hasta aproximadamente 100 nanómetros. En una realización, el tamaño de los nanocristales de HA varía desde aproximadamente 5 nanómetros hasta aproximadamente 20 nanómetros. Los nanocristales de HA pueden aplicarse como nanocristales discretos, de modo que una porción de la superficie del implante para entrar en contacto con el hueso quede expuesta. El aumento de la complejidad topográfica -a partir de la adición de las estructuras en forma de tubo submicrónicas y los nanocristales de HA- mejora aún más las primeras etapas de la osteointegración.

Los nanocristales de HA pueden introducirse en la superficie rugosa a escala nanométrica del implante sumergiendo el implante en una solución que incluye las nanopartículas de HA. En una realización, la solución que incluye las nanopartículas de HA tiene la forma de un coloide. Una cantidad representativa de HA en el coloide está típicamente en el intervalo desde aproximadamente 0.01 por ciento en peso hasta 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 solvente de 2-metoxietanol y dispersarse ultrasónicamente y desaglomerarse. El pH de la solución coloidal se puede ajustar con hidróxido de sodio, hidróxido de amonio o similares hasta un pH desde aproximadamente 7 hasta 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). Este tipo de deposición de HA se describe en detalle en las Publicaciones de Solicitud de Patente de los Estados Nos. 2007/0110890 y 2007/0112353, ambas tituladas "Deposition of Discrete Nanoparticles on an Implant Surface".

El implante puede enjuagarse luego en agua RO/DI para eliminar el solvente residual y la HA en el paso 709. El implante puede enjuagarse cualquier cantidad de veces adecuada. En una realización, el implante se enjuaga en dos baños de RO/DI consecutivos durante aproximadamente 30 segundos cada uno. Los baños de RO/DI pueden tener temperaturas que varían desde aproximadamente 23 °C hasta aproximadamente 27 °C. En una realización, la temperatura de los baños de enjuague es de aproximadamente 25 °C. El implante puede enjuagarse luego en un baño de RO/DI calentado que tenga una temperatura que varía desde aproximadamente 60 °C hasta aproximadamente 70 °C durante aproximadamente 28 hasta aproximadamente 32 segundos.

El implante se puede secar (por ejemplo, secar en horno) para facilitar el secado instantáneo del implante en el paso 714. El implante se puede secar durante aproximadamente 20 hasta aproximadamente 40 minutos a una temperatura de aproximadamente 90 °C hasta aproximadamente 110 °C. En una realización, el implante se coloca en un horno de convección forzada directamente después de los enjuagues del paso 709 y se seca a una temperatura de aproximadamente 100°C durante aproximadamente 30 minutos. El implante se esteriliza opcionalmente en el paso 716 usando, por ejemplo, esterilización gamma.

Como alternativa o además de los actos de depositar nanocristales de HA en el paso 707, se puede aplicar lactato de sodio u otras sales no tóxicas sobre y a través de las complejidades de las estructuras en forma de tubo submicrónicas

y/o sobre las nanopartículas de HA del implante en el paso 708. El lactato de sodio u otras sales no tóxicas pueden ayudar a aumentar la hidrofilia de la superficie del implante, mejorando así la osteointegración.

La superficie del implante puede caracterizarse utilizando microscopía electrónica de barrido de emisión de campo (FESEM). Dependiendo de la resolución del instrumento, las estructuras en forma de tubo generalmente se pueden observar con aumentos de 10kX o más.

Ejemplo 1

Las FIGs. 8a, 8b y 8c son imágenes FESEM que muestran complejidades de la superficie que tienen una topografía en gruesos de micrones (cuyos bordes exteriores se indican con el número 80), una topografía 82 en gruesos de micrones y una topografía submicrónica que comprende estructuras 84 en forma de tubo a escala nanométrica en un implante de titanio comercialmente puro. La imagen de la FIG. 8a se tomó a 5kX utilizando un FESEM. La imagen de la FIG. 8b se tomó a 10kX utilizando un FESEM. La imagen de la FIG. 8c se tomó a 30kX utilizando un FESEM.

Las superficies de las FIGs. 8a, 8b y 8c se formaron primero por granallado de una superficie de titanio comercialmente puro con un medio de hidroxiapatita (HA) bioreabsorbible. Los medios HA generalmente estaban por debajo de aproximadamente 500 μm de tamaño de grano. Se disparó el medio HA a la superficie del implante usando aire a presión en una máquina de granallado automático. El implante granallado se limpió luego en una solución calentada (aproximadamente 50-70 °C), aproximadamente 25 % en v/v de solución de ácido nítrico (HNO_3) durante aproximadamente 5 minutos (± 15 segundos) usando ultrasonidos. El implante se sumergió luego en tres baños de H_2O RO/DI ambientales consecutivos (aproximadamente 20-26 °C) durante aproximadamente 30 segundos (± 2 segundos) cada uno para facilitar la eliminación del ácido residual. Luego, el implante se secó usando un horno de convección de aire caliente forzado a aproximadamente 100 °C (± 10 °C) durante aproximadamente 30 minutos (± 10 minutos).

El implante resultante se grabó con ácido sumergiendo el implante en un ambiente (aproximadamente 20-26 °C), aproximadamente 7.5 % en v/v de solución de ácido fluorhídrico (HF) durante aproximadamente 15 segundos (± 2 segundos). El HF reaccionó y eliminó la capa nativa de dióxido de titanio de la superficie del implante. El implante se sumergió luego en tres baños de H_2O RO/DI ambientales consecutivos (aproximadamente 20-26 °C) durante aproximadamente 2-4 segundos cada uno para facilitar la eliminación del ácido residual. El implante se sumergió luego en una solución calentada (aproximadamente 60-70 °C), de ácido sulfúrico/ácido clorhídrico ($\text{H}_2\text{SO}_4/\text{HCl}$) durante aproximadamente 7 minutos (± 10 segundos). El ácido reaccionó con la superficie de titanio y creó una topografía rugosa en micrones que tiene fosas pico a pico que varían desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 3 μm . El implante se sumergió luego en tres baños de H_2O RO/DI ambientales consecutivos (aproximadamente 20-26 °C) durante aproximadamente 30 segundos (± 2 segundos) cada uno para facilitar la eliminación del ácido residual. Luego, el implante se secó usando un horno de convección de aire caliente forzado a aproximadamente 100 °C (± 10 °C) durante aproximadamente 30 minutos (± 10 minutos).

Las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica de las FIGS. 8a-8c se formaron usando anodización potencioestática, como se discutió anteriormente, aplicando un voltaje de aproximadamente 30 voltios ± 0.2 voltios. Se descubrió que las estructuras en forma de tubo a escala nanométrica tienen alturas que varían desde aproximadamente 200 hasta aproximadamente 400 nanómetros de altura y diámetros que varían desde aproximadamente 75 hasta aproximadamente 125 nanómetros.

Se contempla que pueden usarse diversas combinaciones de variables (por ejemplo, voltaje del sistema aplicado, tiempo de proceso, contenido de solución acuosa, y similares) para formar los atributos de superficie deseados.

Se descubrió que los implantes formados usando los métodos descritos aquí tienen muchas ventajas. Por ejemplo, las características superficiales topográficamente complejas descritas aquí, que tienen socavaciones en intervalos a escala específicos y variados (es decir, micrones gruesos, micrones finos y submicrónicos), pueden influir de manera drástica y de manera independiente en varias etapas de la osteointegración. Es decir, la osteointegración de los implantes con el hueso adyacente se aceleró a través del aumento de la actividad osteoconductora de la curación ósea temprana, como la absorción de proteínas, la formación y retención de coágulos sanguíneos, el reclutamiento de osteoblastos (por ejemplo, aumento de la migración celular, proliferación) y la capacidad de unión ósea. Se ha demostrado que un implante que tiene una combinación de características de superficie topográficamente complejas gruesas en micrones, finas en micrones y submicrónicas superpuestas entre sí supera (por ejemplo, en pruebas de fuerza de interrupción mecánica) a otros implantes que tienen menor complejidad superficial tanto en los puntos de tiempo tempranos como en los posteriores. Por ejemplo, la rugosidad a escala de micrones en al menos la porción del implante que entra en contacto con el tejido duro (por ejemplo, el hueso) proporciona una mayor resistencia a la osteointegración, la cual es acelerada por las estructuras en forma de tubo submicrónico. La integración exitosa y prolongada del implante favorece y depende de la complejidad topográfica a rangos a escala distinguibles.

Además, los implantes descritos aquí no requieren que se aplique ningún material adicional a los mismos. Por el contrario, las topografías subyacentes de micrones y submicrones se crean a partir del propio sustrato (por ejemplo, titanio). Como tal, no es necesario depositar materiales extraños sobre la superficie del implante. Esto da como resultado una topografía generalmente más consistente, sin, por ejemplo, la necesidad de procesar y controlar

soluciones madre complejas o verificar (y volver a verificar) los parámetros de la solución (por ejemplo, pH, análisis de tamaño de partículas (PSA), concentración) para uso en producción. Los implantes formados usando los métodos descritos aquí también son generalmente menos costosos de producir que los que requieren depositar materiales adicionales sobre ellos.

- 5 Aunque la presente invención se ha descrito en general en relación con la parte del implante que está en contacto con el tejido óseo, se contempla que los actos de granallado, grabado con ácido, formación de rugosidad, creación de estructuras en forma de tubo a escala nanométrica y depósito descritos aquí pueden ser realizados en todo el implante.

REIVINDICACIONES

1. Un método para formar un implante (10) que va a ser implantado en hueso vivo, donde el implante está formado de un material que comprende titanio, donde el método comprende los actos de:
5 deformatar al menos una porción de una superficie del implante para producir una primera topografía (80) a escala micrométrica;
eliminar al menos una porción de la superficie para producir una segunda topografía (82) a escala micrométrica superpuesta en la primera topografía, siendo la segunda topografía a escala micrométrica generalmente menos gruesa que la primera topografía a escala micrométrica; y
10 agregar una topografía (84) submicrónica superpuesta a las topografías a escala micrométrica primera y segunda, donde la topografía submicrónica incluye estructuras en forma de tubo.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el acto de deformatar la superficie del implante para producir la primera topografía a escala micrométrica comprende el granallado de la superficie.
3. El método de la reivindicación 2, en el que la primera topografía a escala micrométrica incluye alturas de pico a valle desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 30 μm .
- 15 4. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 y 2, en el que el acto de retirar la superficie del implante para producir la segunda topografía a escala micrométrica comprende:
eliminar una capa de óxido nativo de la superficie del implante; y
grabar con ácido la superficie resultante.
- 20 5. El método de la reivindicación 4, en el que el acto de grabado con ácido de la superficie incluye el uso de una solución que incluye ácido sulfúrico y ácido clorhídrico.
6. El método de la reivindicación 5, en el que la segunda topografía a escala micrométrica incluye alturas de pico a valle de menos de aproximadamente 10 micrones y distancias de pico a pico de menos de aproximadamente 3 micrones.
- 25 7. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en el que las estructuras en forma de tubo se forman a partir de dióxido de titanio.
8. El método de la reivindicación 7, en el que el acto de agregar la topografía submicrónica incluye anodización potencioestática.
9. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, que comprende además depositar nanopartículas discretas en la primera topografía a escala micrométrica, la segunda topografía a escala micrométrica y la topografía submicrónica.
- 30 10. El método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que las estructuras en forma de tubo tienen alturas en el intervalo desde aproximadamente 200 nanómetros hasta aproximadamente 400 nanómetros.
11. Un implante (10) para ser implantado en hueso vivo, donde el implante está formado por un material que comprende titanio, donde el implante comprende:
35 una primera topografía (80) a escala micrométrica;
una segunda topografía (82) a escala micrométrica superpuesta en la primera topografía, siendo la segunda topografía a escala micrométrica generalmente menos gruesa que la primera topografía a escala micrométrica; y
una topografía (84) submicrónica superpuesta en las topografías a escala micrométrica primera y segunda, donde la topografía submicrónica incluye estructuras en forma de tubo.
- 40 12. El implante de la reivindicación 11, en el que la primera topografía a escala micrométrica incluye alturas de pico a valle desde aproximadamente 1 μm hasta aproximadamente 30 μm .
13. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 11 y 12, en el que la segunda topografía a escala micrométrica incluye alturas de pico a valle de menos de aproximadamente 10 micrones y distancias de pico a pico de menos de aproximadamente 3 micrones.
- 45 14. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 13, en el que las estructuras en forma de tubo están formadas por dióxido de titanio.

15. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 11 a 14, que comprende además nanopartículas discretas depositadas en la primera topografía a escala micrométrica, la segunda topografía a escala micrométrica y la topografía submicrónica.

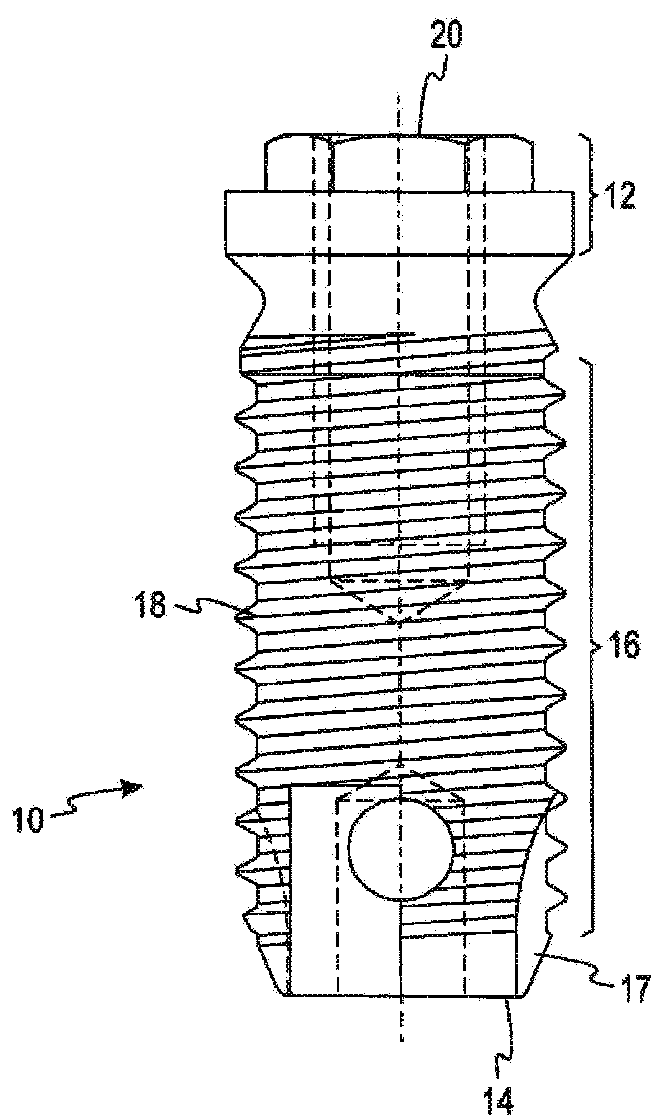


Fig. 1

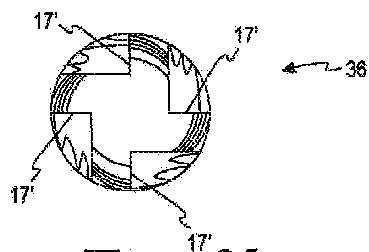


Fig. 2b

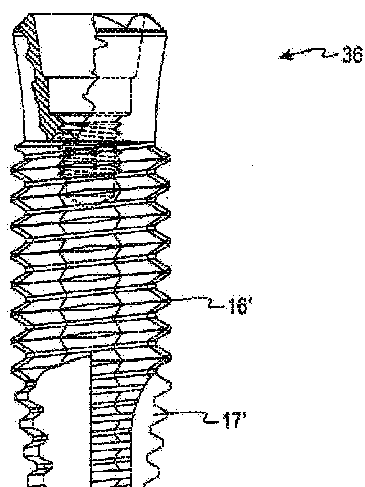


Fig. 2a

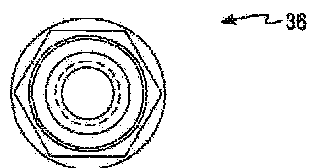


Fig. 2c

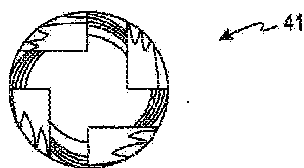


Fig. 3b

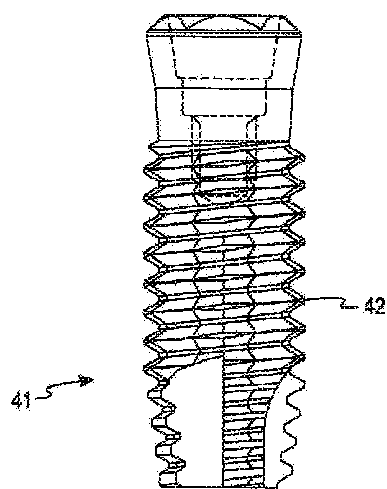


Fig. 3a

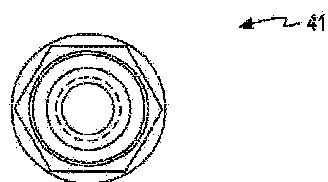


Fig. 3c

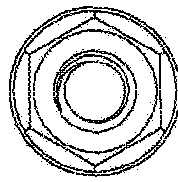


Fig. 4b

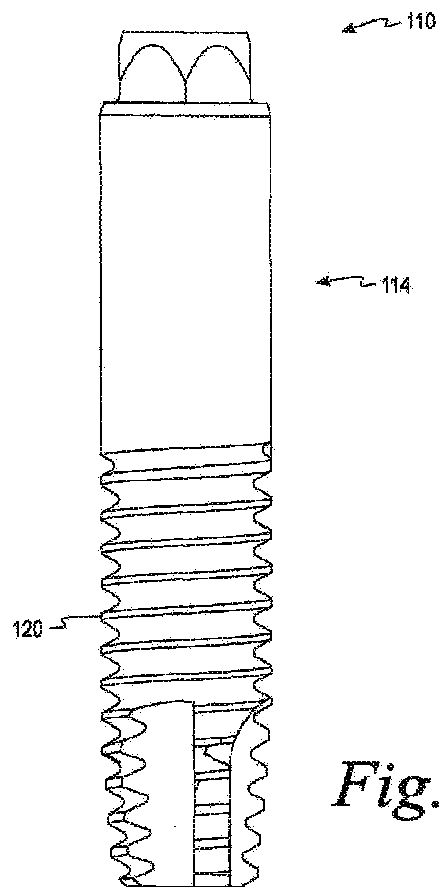
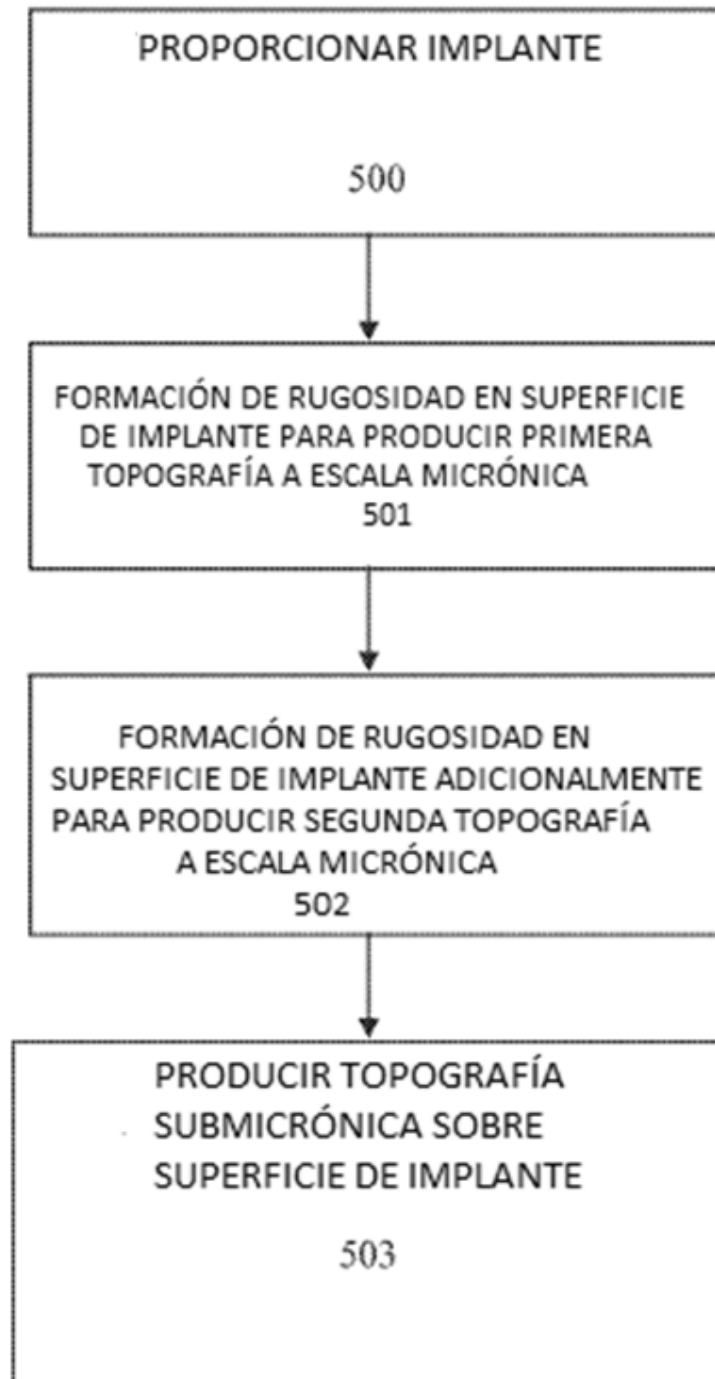


Fig. 4a

Fig. 5



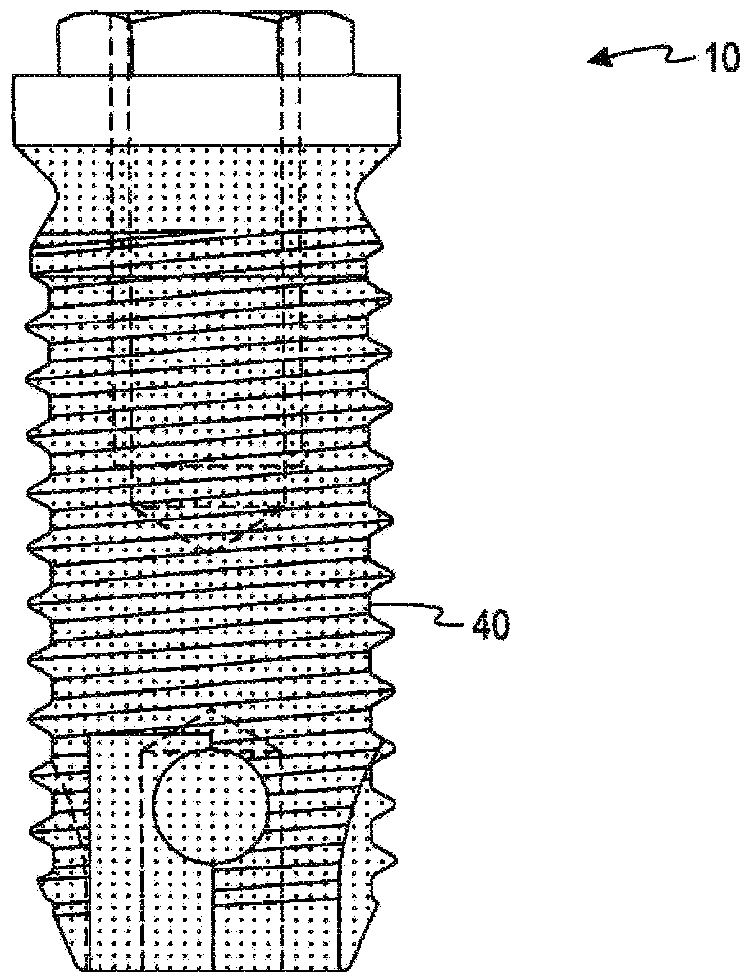


Fig. 6

Fig. 7

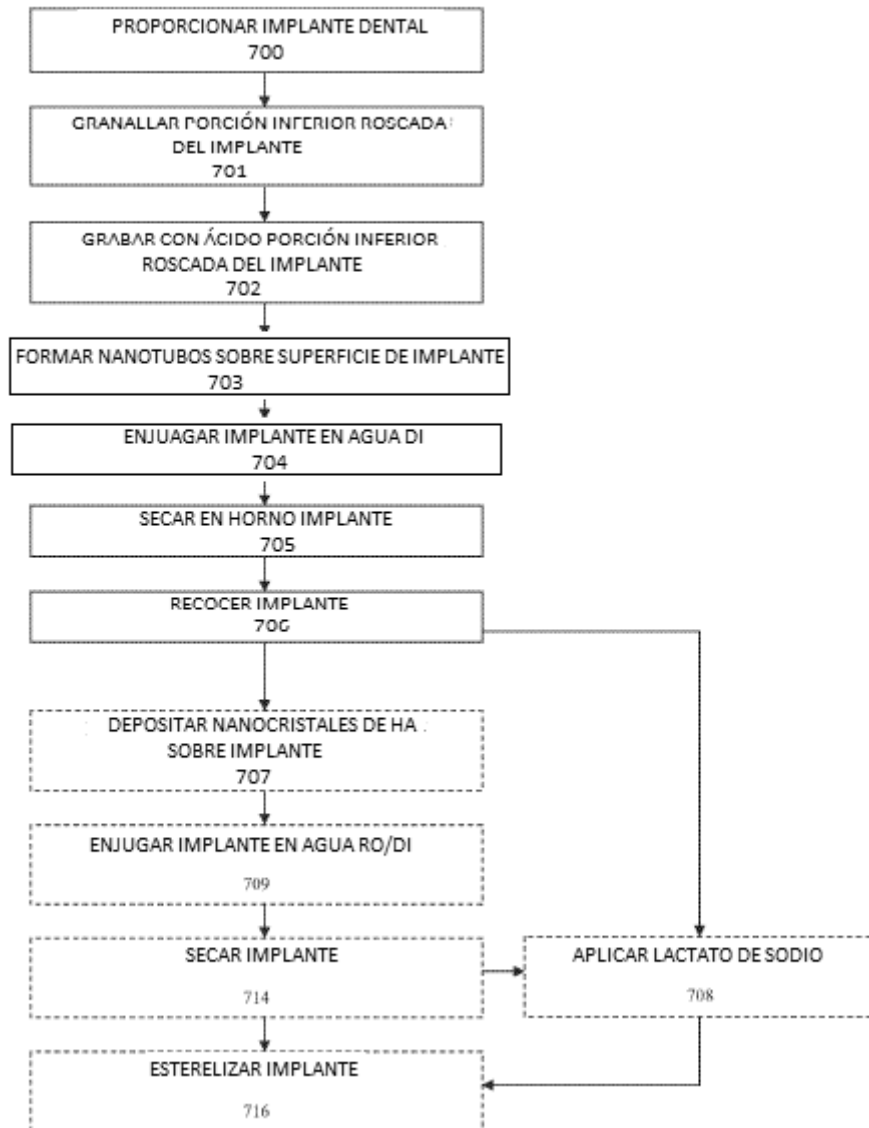


Fig. 8a

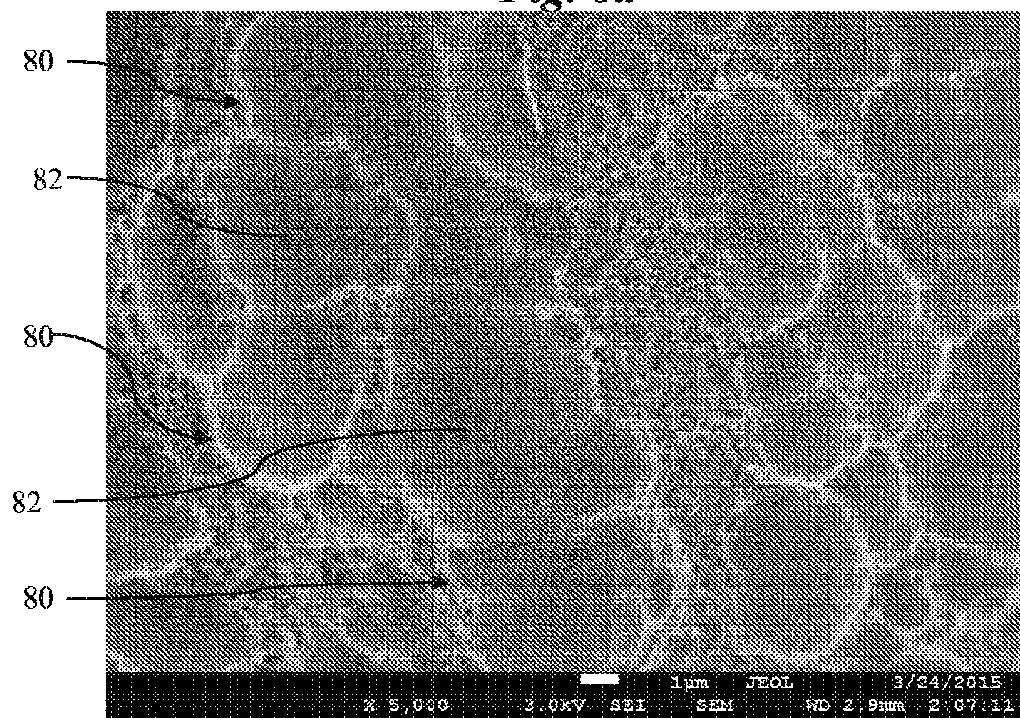


Fig. 8b

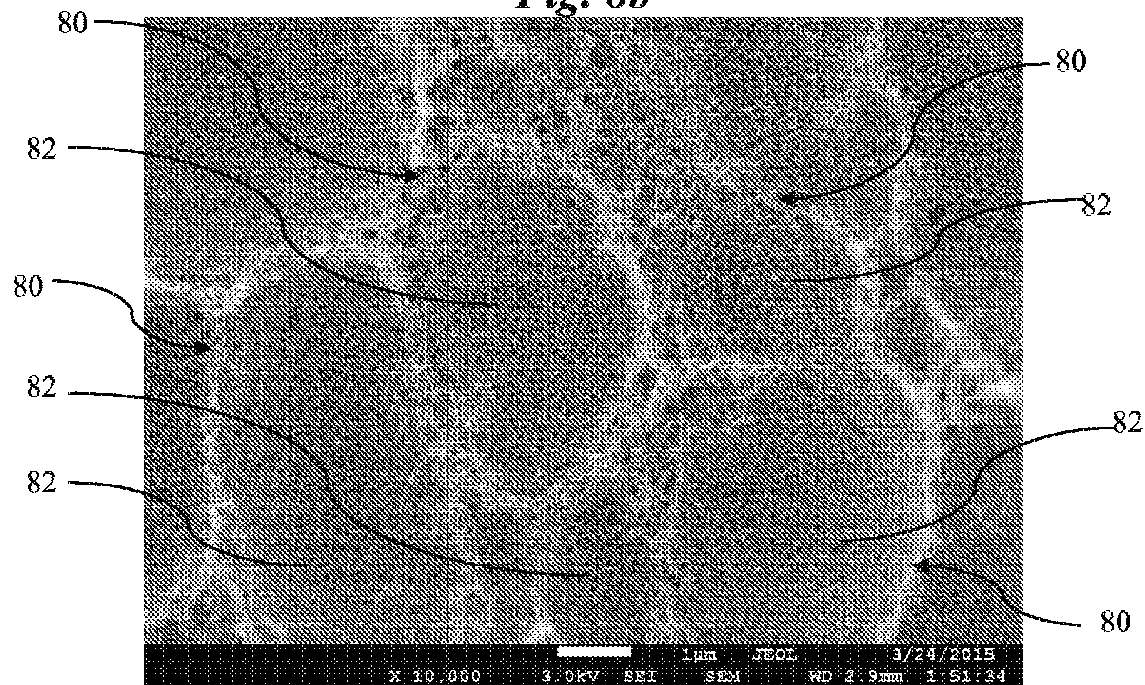


Fig. 8c

