



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 350 026**

51 Int. Cl.:
A61L 27/30 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **08702111 .9**
96 Fecha de presentación : **15.01.2008**
97 Número de publicación de la solicitud: **2101835**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **23.09.2009**

54 Título: **Implantes de metal.**

30 Prioridad: **15.01.2007 GB 0700713**
05.02.2007 GB 0702040

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
17.01.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
17.01.2011

73 Titular/es: **ACCENTUS MEDICAL plc.**
Coller IP Management Fugro House Hithercroft
Road Wallingford
Oxfordshire OX10 9RB, GB

72 Inventor/es: **Prentice, Thomas Campbell;**
Pickfrod, Martin, Edward, Lee;
Turner, Andrew, Derek y
David, Richard, Lewis

74 Agente: **Carvajal y Urquijo, Isabel**

ES 2 350 026 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).

IMPLANTES DE METAL**DESCRIPCIÓN**

Esta invención está relacionada con los implantes de metal para su utilización
5 en procedimientos quirúrgicos, en donde el implante está al menos parcialmente en
contacto con el hueso, y en particular para la introducción de un material biocida en
tales implantes para suprimir o controlar la infección, y un método de realizar tales
implantes.

Varios procedimientos quirúrgicos requieren el uso de implantes. Un
10 procedimiento quirúrgico relativamente común de este tipo es el reemplazo de la
cadera, en donde la cabeza del fémur se reemplaza parcial o totalmente para remediar
las imperfecciones debidas al desgaste o a una enfermedad. En otro procedimiento el
hueso canceroso puede eliminarse, en cirugía protésica, para ser reemplazado por un
implante de metal. Tales implantes puede ser por ejemplo de una aleación de titanio,
15 el cual es muy fuerte y relativamente ligero. Si la parte del implante tiene que ser
movible con respecto a las partes adacentes del cuerpo, entonces es conocido el
proporcionar una superficie suave y pulida sobre dicha parte, y en donde parte del
implante tiene que estar embebida en el hueso para proporcionar una superficie
áspera para mejorar el crecimiento del hueso sobre el implante. Puede conseguirse
20 una superficie áspera adecuada mediante el suministro de un revestimiento
pulverizado térmicamente que contenga hidroxiapatita para mejorar el crecimiento
del hueso sobre el implante, y/o mediante un metal en polvo de pulverización de
plasma sobre la superficie.

Un problema potencial con cualquiera de tales implantes es el riesgo de
25 infección. Tal como se describe en el documento WO 2005/087982 puede tratarse un
implante de metal de titanio para formar una capa superficial que sea integral con el
substrato metálico y que incorpore un material biocida. El método comprende el
anodinado del implante en ácido fosfórico con un voltaje por encima de 50 Voltios
durante al menos un periodo de 30 minutos, con el fin de generar una capa
30 superficial, y entonces ejecutar un intercambio de iones con el fin de incorporar iones
de un metal biocida dentro de la capa superficial. En los casos en que un implante
tiene que estar localizado en una zona en donde no se requiera el crecimiento del

hueso (por ejemplo en contacto o en la proximidad de músculos en movimiento), la superficie preferiblemente es pulida con antelación al tratamiento de anodización. La anodización con el electrolito especificado y la densidad de la corriente especificada genera un revestimiento superficial duro de titanio de típicamente 0,14
5 μm , pero en el cual existen hoyos de diámetro de aproximadamente 5 μm y profundidades de aproximadamente 0,4-3 μm , las cuales están rellenas con óxido de titanio (o bien fosfato de titanio). Los iones de plata pueden entonces incorporarse, principalmente en el material en estos hoyos, para proporcionar el efecto biocida requerido. Sería ventajoso un método de introducción dichos iones de
10 plata mientras que pueda evitarse la necesidad de una etapa de anodización.

El documento WO 01/12246 describe unos dispositivos médicos que tienen un revestimiento biocompatible y que contienen un metal antimicrobiano tal como la plata. Los procesos para aplicar el revestimiento de metal pueden clasificarse ampliamente como unos enfoques basados en disoluciones o en fase de vapor. El
15 documento "Biomateriales 24", de D. Martín y otros (2003) paginas 1309-1316, describe tornillos de titanio que se sometieron a un revestimiento de pulverización de plasma utilizando polvos de titanio y tornillos con un revestimiento adicional de fluorohidroxiapatita.

De acuerdo con la presente invención, se proporciona un implante, en donde
20 el implante comprende una estructura de metal, en donde al menos una parte de la superficie del implante incorpora un revestimiento de un metal biocompatible depositado por pulverización de plasma de polvo del metal biocompatible, y en donde el revestimiento incorpora cationes de metal biocida en el revestimiento.

La presente invención proporciona también un método de realizar un
25 implante, en donde el implante comprende una estructura de metal, y en donde el método comprende las etapas de la pulverización de plasma de un polvo de un metal biocompatible sobre al menos una parte de la superficie de la estructura metálica, para poder formar un revestimiento del metal biocompatible, y entonces contactar el revestimiento con una solución que contenga un metal biocida, tal que los cationes
30 del metal biocida se incorporen en el revestimiento.

Se cree que los cationes biocidas se incorporan mediante un proceso de intercambio de iones.

Es sorprendente que una superficie metálica depositada por pulverización de plasma pueda tener propiedades de intercambio de iones. Se acepta la teoría de que las propiedades de intercambio de iones se deben al óxido originalmente existente sobre la superficie de las partículas individuales del polvo con antelación a su deposición. Pueden absorberse los suficientes iones biocidas para proporcionar el efecto biocida necesario para un periodo prolongado, por ejemplo para al menos seis semanas, y más preferiblemente para al menos seis meses después de la implantación, con una velocidad de liberación baja para evitar los efectos tóxicos sobre las células del cuerpo.

10 Dependiendo del material del que esté hecha la estructura, la estructura revestida de plasma puede entonces anodizarse con antelación al contacto con la solución que contenga el metal biocida. Se ha encontrado que la estructura revestida anodinada incorpora en general unas cantidades reducidas del metal biocida.

15 En una modificación del proceso, el revestimiento depositado se pone primeramente en contacto con el ácido fosforico (el cual puede convertir al menos algún óxido de la superficie en fosfato); la superficie es entonces lavada antes de ponerse en contacto con la solución que contenga el metal biocida. La etapa de lavado elimina los iones de fosfato desplazables. La superficie de fosfato tratada con ácido incorpora en general unas cantidades reducidas del metal biocida.

20 En principio, puede utilizarse un amplio rango de distintos materiales para el material biocida. El oro, platino, y paladio podrían ser los adecuados potencialmente, aunque son costosos; la plata es preferible ya que no es en particular soluble en los fluidos del cuerpo debido a la presencia de iones de cloruro y a la baja solubilidad del cloruro de plata.

25 La carga de los iones de plata en el revestimiento del implante puede estar en el rango de 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, por ejemplo, de 2 a 20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Otros elementos tales como el cobre, estaño, antimonio, plomo, bismuto y cinc podrían utilizarse como iones combinados en la capa superficial. La velocidad de liberación estaría controlada, en este caso, principalmente, por la intensidad de las fuerzas de unión de los iones de metal en la capa.

30 Las estructuras de metal de tales implantes protésicos son típicamente de una forma de acero inoxidable, una aleación de titanio, una aleación de cobalto/cromo, o

bien aleaciones de metales basadas en el niobio, tántalo o circonio. Las aleaciones estándar adecuadas para los implantes protésicos son el titanio al 90% con el 6% de aluminio y el 4% de vanadio (estándar británico 7252), o cromo del 26,5-30%, molibdeno del 4,5-7%, y el resto de cobalto (estándar británico 7252 parte 4). El
5 revestimiento puede ser de una aleación de titanio, o puede ser un metal puro tal como el titanio, niobio, o tántalo, o bien aleaciones de estos metales.

El polvo de metal biocompatible puede pre-tratarse en forma oxidativa con antelación a la pulverización de plasma con el fin de incrementar el contenido en óxido del revestimiento pulverizado con plasma. Se ha encontrado que un
10 incremento en el contenido de óxido del revestimiento de plasma pulverizado se traduce en un incremento de la cantidad de metal biocida que puede incorporarse en la superficie del revestimiento. El pre-tratamiento oxidativo puede ser térmico (por ejemplo, calentando en el aire o con mezclas de bajo nivel de O_2/N_2 bajo condiciones controladas) o bien mediante métodos químicos tales como la exposición a un
15 oxidante en una solución.

La invención se describirá a continuación de forma más en particular, a modo solo de un ejemplo.

El implante para su utilización como una prótesis de tibia comprende una estructura formada por una aleación de cobalto/cromo. La estructura del implante es
20 de unas dimensiones que son específicas de utilización en un paciente en particular. Al menos una parte del implante, al ser implantada, estará en contacto con el hueso, y por tanto será deseable que el hueso esté unido a la superficie de dicha parte. Este proceso de unión del hueso puede estar asistido mediante la realización de una superficie rugosa, por ejemplo mediante la pulverización de plasma de polvo de
25 titanio.

Esta pulverización de plasma es un proceso convencional. Esta operación utilizaría típicamente el polvo de titanio con una dimensión de partículas en el rango de 30 a 200 μm . Para prevenir una oxidación significativa del polvo (el cual es altamente reactivo al estar caliente) la pulverización de plasma utilizaría típicamente
30 un plasma de argón de hidrogeno al 2%, y pulverizando el polvo a alta velocidad a través de este plasma para impactar sobre la superficie. El proceso de pulverización puede tener lugar en una cámara en donde se haya realizado el vacío, pero se podría

realizar más típicamente en una cámara conteniendo aire. Los gases del plasma previenen el contacto significativo entre el aire en la cámara y el polvo de metal caliente, aunque pueden existir pequeñas cantidades de oxígeno adventicio, que podría reaccionar con el metal depositado.

5 Si la estructura del metal del implante es titanio, niobio, tántalo, circonio, o bien una aleación adecuada de estos metales, el implante pulverizado de plasma puede anodizarse de la forma conocida después de la etapa de pulverización de plasma. Se ha encontrado que los implantes pulverizados de plasma anodinados incorporan cantidades incrementadas de metal biocida.

10 Alternativamente, el implante pulverizado de plasma puede estar en contacto con el ácido fosfórico diluido para convertir al menos parte del óxido de titanio superficial en fosfato, y después ser lavado y enjuagado para eliminar los iones de fosfato en exceso.

El implante revestido es entonces puesto en contacto con una solución que
15 contiene cationes de plata de forma que éstos sean absorbidos en la superficie de óxido/fosfato. Preferiblemente, pueden realizarse etapas adecuadas para activar el mojado del implante revestido por la solución de sal de plata. Por ejemplo, puede aplicarse el vacío a la solución durante el contacto con el implante revestido, para desplazar las burbujas de aire atrapadas en las asperezas de la superficie, y/o un
20 surfactante no iónico que puede añadirse o incluirse en la solución de sal de plata. La solución de sal de plata puede agitarse para promocionar la incorporación uniforme de cationes de plata en la superficie del implante revestido de plasma. En un ejemplo, después de un empapado en ácido fosfórico al 20% en peso durante 2 horas, y después con una inmersión en nitrato de plata de 0,01 M durante 2 horas, la carga
25 de plata fue de $2,4 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

En un proceso ligeramente más simple, no se ejecutó el pre-tratamiento con ácido fosfórico, en donde el revestimiento depositado estaría en contacto con la solución de la sal de plata. Este proceso más simple puede posibilitar la incorporación de suficiente plata. La inmersión en nitrato de plata de 0,01 M
30 durante 2 horas proporcionó una carga de plata subsiguiente de $3,7 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, mientras que una inmersión similar en nitrato de plata de 0,05M proporcionó una carga de $13,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Después de que el implante se haya implantado en un paciente, los iones de plata se lavan gradualmente en los fluidos periféricos del cuerpo, de forma que se maten cualesquiera bacterias en la proximidad inmediata del implante. Se suprime por tanto la infección que se origine desde el implante.

- 5 Se observará que la superficie que está revestida por la pulverización de plasma con titanio puede ser pre-tratada de varias formas, por ejemplo, se limpiaría totalmente, y podría también tratarse con chorro de arena, para proporcionar una unión fuerte.

- 10 En una modificación adicional, el revestimiento de titanio tratado (conteniendo un metal biocida, por ejemplo, iones de plata) podría revestirse con hidroxiapatita, que puede tratarse además con una solución que contenga un metal biocida (por ejemplo, tratado con una solución de sal de plata) para cargar o incorporar iones de metal biocida adicionales, tales como iones de plata en la hidroxiapatita.

- 15 Tal como se ha descrito anteriormente, el revestimiento de titanio puede depositarse sobre una estructura de una aleación de cobalto/cromo, pero el revestimiento de titanio puede igualmente depositarse sobre las estructuras de otros metales incluyendo la aleación de titanio. Y el revestimiento en sí podría ser también de otros metales, por ejemplo, de una aleación de cobalto/cromo.

REIVINDICACIONES

1. Un implante, en donde el implante comprende una estructura de metal, en donde al menos una parte de la superficie del implante incorpora un revestimiento de un metal biocompatible depositado por pulverización de plasma de un polvo del metal biocompatible, y en donde el revestimiento incorpora cationes de metal biocida absorbidos en la superficie del revestimiento.

2. El implante de la reivindicación 1 en donde los cationes de metal biocida comprenden iones de plata.

3. Un implante según la reivindicación 2, en donde la carga de iones de plata en el revestimiento es de 1 a 100 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

4. Un implante según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde la estructura revestida de plasma está anodinada o tratada con ácido fosfórico.

5. El implante de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 en donde la estructura de revestimiento de plasma que contiene metal biocida está revestida con hidroxiapatita, y opcionalmente los cationes de metal biocida están cargados en la hidroxiapatita.

6. Un método de realizar un implante, en donde el implante comprende una estructura de metal, comprendiendo el método las etapas de la pulverización de plasma con un polvo de un metal biocompatible sobre al menos una parte de la superficie de la estructura de metal, para formar un revestimiento del metal biocompatible, y después hacer contacto del revestimiento con una solución que contenga un metal biocida, tal que los cationes del metal biocida sean absorbidos en la superficie del revestimiento.

7. Un método según la reivindicación 6, en donde el revestimiento se pone en contacto primeramente con el ácido fosfórico y antes de ponerse en contacto con la solución que contiene el metal biocida.

8. Un método según la reivindicación 6, en donde la estructura revestida se ioniza con antelación a ponerse en contacto con la solución del metal biocida.

9. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 8, en donde la estructura revestida de plasma que contiene el metal biocida está revestida con hidroxiapatita, y opcionalmente, la estructura revestida con hidroxiapatita está tratada con una solución que contiene cationes de metal biocida para su incorporación al

menos a un parte de los últimos cationes de metal biocida dentro del revestimiento de hidroxiapatita.

10. Un método según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 9, en donde el metal biocida es la plata.