



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11) Número de publicación: **2 331 663**

51) Int. Cl.:
A61C 8/00 (2006.01)
C09K 13/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96) Número de solicitud europea: **07007949 .6**
96) Fecha de presentación : **19.04.2007**
97) Número de publicación de la solicitud: **1982670**
97) Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2008**

54) Título: **Proceso para proporcionar una topografía a la superficie de un implante dental.**

45) Fecha de publicación de la mención BOPI:
12.01.2010

45) Fecha de la publicación del folleto de la patente:
12.01.2010

73) Titular/es: **Straumann Holding AG.**
Peter Merian-Weg 12
CH-4002 Basel, CH

72) Inventor/es: **Homann, Frank y**
Habersetzer, Philippe

74) Agente: **Elzaburu Márquez, Alberto**

ES 2 331 663 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).

ES 2 331 663 T3

DESCRIPCIÓN

Proceso para proporcionar una topografía a la superficie de un implante dental.

5 La presente invención se refiere a un proceso para proporcionar una topografía a la superficie de un implante dental, según la reivindicación 1.

10 Los implantes dentales que se insertan en el maxilar, por ejemplo para la fijación de dientes artificiales, han sido utilizados con éxito desde hace más de una década. La mayor parte de los implantes dentales usados actualmente consisten en titanio, puesto que el titanio es biocompatible, tiene un módulo elástico suficientemente bajo y una resistencia relativamente alta.

15 Aparte de su biocompatibilidad y de sus propiedades mecánicas, las propiedades de integración óseas de un implante dental son de la mayor importancia. Una buena osteointegración significa que el implante, después de lograr una estabilidad primaria mediante su atornillamiento en el hueso, se osifica con seguridad dentro de un tiempo de curación corto de modo que se garantiza un enlace permanente entre el implante y el hueso.

20 Al usar titanio como material de implante, se pueden lograr las propiedades de integración ósea por un adecuado tratamiento de la superficie del implante. Con este fin, la superficie de titanio ha sido hecha rugosa mecánicamente de manera convencional por un proceso de eliminación sustractiva, por ejemplo, chorreado con arena, rectificación o ataque con ácidos. Alternativamente, se ha sometido la superficie a procesos aditivos, por ejemplo, revestimiento con una superficie texturizada.

25 El documento US-B-6.174.167 describe unos implantes que tienen una superficie para la aposición del tejido óseo, estando obtenida dicha superficie por mecanizado, aplicación de una superficie texturizada o granallado con partículas. También describe el ataque con ácidos, la aplicación de un factor de crecimiento, proteína u otros materiales que promueven, realcen y/o mantengan el crecimiento y/o la aposición de tejido óseo. El implante se hace de un material biocompatible, preferiblemente de titanio o de una aleación del mismo.

30 El documento DE-A-4012731 describe un proceso para fabricar un implante hecho de titanio empleando técnicas erosivas por chispa a fin de proporcionar una rugosidad deseada a la superficie del implante.

35 La integración ósea se ha revelado como particularmente eficiente si se combina la formación mecánica de rugosidad en la superficie del implante con el subsiguiente ataque con ácidos de la superficie que se ha hecho rugosa, como se describe, por ejemplo, en el documento de Li y otros, J. Biomed. Mater. Res. 2002, 60 (2), páginas 325-332.

De manera semejante, el documento EP-A-0388576 describe el tratamiento de un implante de titanio por un proceso de granallado y subsiguiente ataque por ácido con un ácido reductor, tal como HF, HCl o HCl con H₂SO₄.

40 Los implantes de titanio convencionales que se someten a tales tratamientos combinados osifican con seguridad dentro de un tiempo de curación de unos 3 a 4 meses desde la inserción en el hueso, proporcionando de este modo un enlace permanente entre el implante dental y el hueso.

45 Desde un punto de vista estético, los implantes de titanio tienen, sin embargo, la desventaja que son de un color oscuro y por tanto encajan mal con el color natural del diente.

En cambio, el color de los materiales cerámicos puede hacerse coincidir en gran medida con el color natural del diente. Por consiguiente se han hecho esfuerzos por proporcionar implantes dentales cuyas partes visibles después de que la inserción al menos se hagan de un material cerámico.

50 El documento WO-A-0134056 se refiere a un implante dental que consiste en un componente de inserción que se puede acoplar en el maxilar y un componente de soporte que después de la implantación sobresale más allá del maxilar. El documento describe que al menos el componente de soporte está hecho de cerámica de zircona.

55 El documento DE-A-19530981 se refiere a una supraconstrucción de implante prefabricado que usa una cerámica de zircona del color del diente unida a los implantes de titanio.

A pesar de sus características ventajosas con respecto al color, el uso de materiales cerámicos para los implantes dentales ha sido limitado por su baja estabilidad a la fatiga y por tanto por su tendencia a producir grietas.

60 En el documento 20 US-B-6.165.925 se describe un material cerámico que tiene una alta resistencia mecánica. El documento US-B-6.165.925 se refiere a un óxido de zirconio (zircona) estabilizado con itrio de forma predominante tetragonal para la producción de un artículo semielaborado sinterizado como materia prima para la fabricación de una prótesis.

65 Para lograr una estabilidad mecánica suficiente, la cerámica de zircona descrita en el documento US-B-6.165.925 debe ser altamente densa. La superficie de dicha cerámica de zircona altamente densa es cortada limpiamente, extremadamente dura y no tiene esencialmente porosidad alguna. Un implante dental hecho de una cerámica de zircona de zircona de este tipo es por tanto bioinerte y tiene solamente unas propiedades de integración ósea débiles. Las técnicas

ES 2 331 663 T3

convencionales para tratar la superficie del implante a fin de lograr una superficie de integración ósea han fallado, sobre todo debido a la extrema dureza del material.

Se han sugerido otras técnicas para proporcionar una superficie cerámica de integración ósea:

El documento WO-A-2005/027771 se refiere a un proceso para preparar una instalación dental en la cual se aplica una dispersión sobre un sustrato 10 que tiene una primera porosidad, formando dicha dispersión al sinterizarse una capa cerámica con una segunda porosidad.

El documento EP-A-0870478 se refiere a un elemento dental de retención que tiene un núcleo de un material de alta resistencia tal como zircona, estando revestido dicho núcleo con un material cerámico que puede ser procesado química y/o mecánicamente.

Las estructuras compuestas descritas en los documentos WO-A-2005/027771 y EP-A-0870478 tienen la desventaja de que el revestimiento cerámico se desconcha fácilmente.

El documento US 2005/0064007 A se refiere a un proceso para proporcionar una topografía a una superficie cerámica de un implante dental mediante ataque por ácidos de dicha superficie con ácido fluorhídrico a la temperatura ambiente.

Alternativamente, un tratamiento que comprende un granallado abrasivo y ataque por ácidos para proporcionar propiedades de integración ósea a la superficie del implante cerámico ha sido sugerida en el documento EPB-1450722. El documento EP-B-1450722 se refiere a un implante dental hecho de cerámica de zircona que después de un granallado abrasivo es sometido a un tratamiento usando ácido fosfórico, ácido sulfúrico, ácido clorhídrico o mezclas de los mismos.

Sin embargo, el nivel de integración ósea de los implantes de zircona de este tipo revelado por sus valores de par de extracción ha mostrado ser más bajo comparado al de los implantes de titanio usados convencionalmente. Aunque después de la implantación, se podía medir un aumento inicial de los valores de par de extracción de los implantes de zircona, fueron al cabo de cierto período se observó una disminución. Los estudios correspondientes se tratan en las publicaciones de Gudehus, H.T.; *Untersuchung des Einwachsverhaltens von Zirkoniumdioxid-Implantaten in die Kieferknochenstruktur - Eine Experimentelle Studie am Miniaturschwein*, Dissertation Ludwig-Maximilians-Universität München, 2006 (Investigación sobre el comportamiento en la inserción de los implantes de óxido de zirconio en la estructura del maxilar- Un estudio experimental en cerdos miniatura, Disertación en la Universidad Ludwig-Maximilian de Munich).

Últimamente, Takemoto M. y otros (J. Biomed. Mater. Res., 2006, 78A, páginas 693-701) han publicado un informe sobre la susceptibilidad de unión al hueso de un compuesto de zircona-alúmina revestido de hidroxiapatita que antes del revestimiento con hidroxiapatita se trata a 60°C en ácido fluorhídrico, luego lavado y sometido a un tratamiento térmico a 1300°C. El proceso requiere un aparato específico y sofisticado para el tratamiento térmico del implante.

El objeto de la presente invención es proporcionar un proceso simple y directo para conferir propiedades de integración ósea elevadas a la superficie cerámica de un implante dental.

El objeto se logra por el proceso de la reivindicación 1. En las reivindicaciones dependientes 2 a 11 se definen unas reivindicaciones preferidas del proceso.

La invención se basa en el asombroso descubrimiento de que al atacar con ácidos la superficie cerámica de un implante dental con una disolución de ataque por ácido que comprende ácido fluorhídrico a una temperatura de al menos 70°C, se quitan granos discretos o aglomeraciones de granos del material cerámico en masa. Mediante esta eliminación, se forma una superficie que tiene hendiduras y cavidades. Conforme la disolución de ataque por ácidos penetra más profundamente en el material cerámico, se eliminan otros granos o aglomeraciones de granos y, así, se forman otras hendiduras y cavidades. De este modo, se proporciona una topografía de alta integración ósea en la superficie cerámica del implante dental.

Sin desear estar limitado por la teoría, se supone que una razón para las propiedades de integración ósea mejoradas es el aumento de la superficie resultante de la eliminación de granos discretos o aglomeraciones de granos del material cerámico.

Debido a su topografía superficial de alta integración ósea, el implante dental que se puede obtener por el proceso de la presente invención se integra rápidamente en el hueso. Esto se ha verificado adicionalmente por estudios sobre la respuesta celular al implante dental de la presente invención, que revelan una expresión mucho más alta de los factores de diferenciación que son conocidos por desempeñar un papel en el proceso de formación del hueso.

Puesto que la superficie del implante dental se hace de un material cerámico, permite que el color al menos de su parte de montaje se aproxime al color de un diente natural. Así, se pueden preparar reconstrucciones cerámicas de aspecto totalmente natural.

ES 2 331 663 T3

El proceso de la presente invención es muy simple y permite fabricar implantes dentales cerámicos de alta integración ósea de modo rápido, eficiente y fácilmente aplicable industrialmente.

5 El proceso de la presente invención permite que la superficie de cualquier parte del implante dental, tal como la región que entra en contacto con el hueso, la región que entra en contacto con el tejido blando o ambas, sean tratadas independientemente. Así, cualquier parte de la superficie del implante dental se puede dotar selectivamente de la topografía de integración ósea. Asimismo, el conjunto de la superficie del implante dental se puede tratar con el proceso de la presente invención.

10 La topografía obtenible por el proceso de la presente invención se puede definir por valores específicos tridimensionales (3D).

Aunque no haya una norma para la caracterización de la topografía con valores específicos 3D, se pueden deducir estos valores por un desarrollo simple a partir de los respectivos valores específicos bidimensionales (2D).

15 Para dos dimensiones, un procedimiento adicional para filtrar con supresión de la profundidad de la rugosidad lleva al perfil de rugosidad según la Norma DIN 4776. Las definiciones de la misma pueden ser transformadas directamente a tres dimensiones.

20 Particularmente, la topografía se puede definir por la 3D Profundidad de Rugosidad Kernal específica (o Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K , la cual, como la profundidad de rugosidad de Núcleo específica 2D R_K , se puede deducir de la así llamada Curva de Cociente del Material (también conocida como “Curva de Abbott”).

25 La curva de Abbott representa la distribución de la altura en el material de la superficie. Es una función acumulativa de la porción de material de la superficie a una profundidad concreta por debajo del pico más alto de la superficie. En otras palabras, la curva de Abbott describe el aumento de la parte de material de la superficie al aumentar la profundidad del perfil de rugosidad. En el pico más alto, la parte de material es del 0%, mientras que en la hendidura más profunda (o “valle”) la parte de material es del 100%. La pendiente secante mínima, es decir, una línea definida de mejor ajuste, separa la curva de Abbott en los tres intervalos siguientes:

- 30 a) la Profundidad de Rugosidad del Núcleo S_K [μm], es decir, la profundidad del perfil de núcleo de rugosidad,
- b) la Altura de Pico reducida S_{pk} [μm], es decir, la altura promediada de los picos que salen fuera del intervalo del núcleo, y
- 35 c) la Profundidad de Surco reducida S_{vk} [μm], es decir, la profundidad promediada de los surcos que salen fuera del intervalo del núcleo.

40 El concepto de como se deducen estos valores de la curva de Abbott es bien conocido para los expertos en la técnica. En la Figura 1 se ilustra adicionalmente, mostrando una curva de Abbott idealizada a partir de la cual se deduce la Profundidad de Rugosidad de Núcleo específica R_k , la Altura de Pico reducida R_{pk} y la Profundidad de Surco reducida R_{vk} . Estos parámetros se pueden transformar directamente en la Profundidad de Rugosidad de Núcleo específica, S_K , la Altura de Pico reducida S_{pk} y la profundidad de Surco reducida S_{vk} 3D.

45 Como se muestra en la Figura 1, la Profundidad de Rugosidad de núcleo R_k o, en tres dimensiones, S_K corresponde a la distancia vertical entre las intersecciones izquierda y derecha de la línea trazada a través de los extremos de la ventana de pendiente secante mínima de la curva de Abbott. Se puede determinar el emplazamiento de la ventana de pendiente secante mínima desplazándola a lo largo de la curva de Abbott hasta que la pendiente entre los dos puntos de intersección se haga mínima.

50 Se puede especificar adicionalmente la topografía por la Asimetría S_{sk} . La Asimetría mide la simetría de la variación de la superficie sobre su plano medio. Una superficie de Gauss, que tiene una forma simétrica para la distribución de altura, tiene una asimetría 0. Una superficie con una meseta predominante y hendiduras profundas tenderá a tener una Asimetría negativa, mientras que una superficie que tenga un número de picos por encima del promedio tenderá a tener una Asimetría positiva.

55 Para un perfil en dos dimensiones, la Asimetría específica 2D, R_{sk} , se define según la Norma DIN EN ISO 4287 por la fórmula siguiente:

60

$$R_{sk} = \frac{1}{R_q^3} \cdot \frac{1}{N} \cdot \sum_{n=1}^N (z_n - \bar{z})^3$$

65 donde z_n es la altura o la profundidad del pico o del valle respectivo, respectivamente, \bar{z} es la altura media y R_q es la desviación media cuadrática de la superficie.

ES 2 331 663 T3

Para determinar la Asimetría S_{sk} de la topografía en tres dimensiones, se transforma la fórmula como sigue:

$$S_{sk} = \frac{1}{S_q^3} \cdot \frac{1}{M \cdot N} \cdot \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N (z_n - \bar{z})^3$$

donde S_q es la desviación media cuadrática de la superficie según la fórmula siguiente:

$$S_q = \sqrt{\frac{1}{M \cdot N} \cdot \sum_{m=1}^M \sum_{n=1}^N (z_n - \bar{z})^2}$$

A continuación, en el Punto 2 de los Ejemplos, se da una descripción detallada de como se determinan en la práctica son los valores de S_K y S_{sk} .

En la tabla mostrada en la Figura 2 se da una representación gráfica de diversos perfiles definidos por diferentes valores de S_K y S_{sk} . En esta tabla, los perfiles mostrados en la primera línea tiene una asimetría S_{sk} positiva, los perfiles mostrados en la segunda línea tienen una asimetría S_{sk} próxima a 0 y los perfiles mostrados en la tercera línea tienen una asimetría S_{sk} negativa. Los perfiles mostrados en la columna izquierda tienen una Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K (baja) inferior a $1 \mu\text{m}$ y los perfiles mostrados en la columna derecha tienen una profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K (alta) de más de $1 \mu\text{m}$.

La topografía obtenible por el proceso de la presente invención tiene generalmente una Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K menor de $1 \mu\text{m}$. Preferiblemente, la Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K está comprendida entre $0,3 \mu\text{m}$ y $1 \mu\text{m}$, preferiblemente entre $0,4 \mu\text{m}$ y $1 \mu\text{m}$.

Como puede verse en la columna 1 de la Figura 2, la porción principal de una topografía de este tipo está en el intervalo de los valores extremos; bien los picos altos o bien los valles profundos dominan sobre el nivel del núcleo. Se ha encontrado que un implante dental que tenga una topografía de superficie de este tipo puede ser de alta integración ósea.

La Asimetría S_{sk} de la topografía obtenida preferiblemente cae dentro de la ecuación siguiente (1):

$$S_{sk} \leq -m * S_k \quad (1)$$

donde m va de 0 a 1, de manera preferible aproximadamente 0,25, de manera más preferible aproximadamente 0,1.

Más preferiblemente, la asimetría S_{sk} es menor de 0, lo cual significa que los surcos profundos son dominantes en la topografía.

Se ha encontrado que las topografías asimétricas con surcos profundos son de alta integración ósea, y que de este modo los valores de rugosidad absoluta S_a , R_{max} , etc.) por ejemplo, a los que se hace referencia en el documento EP-B-1450722 son irrelevantes.

Los valores S_K y S_{sk} de la topografía obtenible por la presente invención difieren fuertemente de las topografías de los implantes disponibles comercialmente, cuyas propiedades de integración ósea se han estudiado detalladamente. Es así altamente sorprendente que la topografía totalmente diferente obtenible según el proceso de la presente invención sea de integración ósea.

Según una realización preferida de la presente invención, el material cerámico tiene un tamaño de grano medio aproximadamente $0,1 \mu\text{m}$ a aproximadamente $0,6 \mu\text{m}$. El tratamiento de este material según el proceso de la presente invención lleva a una topografía superficial con unas propiedades de integración ósea particularmente elevadas.

El término "material cerámico" comprende cualquier tipo de cerámica tal como las cerámicas basadas en zircona, alúmina, sílice o mezclas de los mismos, opcionalmente comprendiendo otros componentes. Preferiblemente, el material cerámico se basa en zircona, preferiblemente zircona estabilizada con itrio. Aparte de las propiedades de integración ósea deseadas obtenidas, este material tiene la ventaja posterior de una alta tenacidad a la fractura y resistencia a la flexión.

ES 2 331 663 T3

Un ejemplo de una cerámica de zircona estabilizada al itrio se describe en las normas internacionales ASTM F 1873 e ISO 13356, especificando las características y un método de ensayo correspondiente para un material sustitutivo del hueso cerámico biocompatible y bioestable basado en zircona tetragonal estabilizada con itrio (policristales de zircona tetragonales al itrio, Y-TZP) para su uso como material para implantes quirúrgicos.

Ejemplos específicos de una zircona estabilizada al itrio son la Biocerámica ZrO₂-TZP/TZP-A Bio-HIP® (ZrO₂) disponible en Metoxit AG, Suiza, y ZIOLOX® disponible en CeramTec AG, Plochingen, Alemania. Ambos materiales ofrecen particularmente una estabilidad y una resistencia mecánica altas, particularmente cuando se preparan por prensado isostático en caliente o por sinterización con densificación isostática en caliente posterior. Una descripción detallada la Biocerámica ZrO₂-TZP/TZP-A Bio-HIP® (ZrO₂) se da en el documento US-B-6.165.925.

Particularmente, la composición de la zircona estabilizada al itrio comprende aproximadamente un 4,5 a aproximadamente un 5,5 por ciento en peso de Y₂O₃ y menos de aproximadamente un 5% en peso de HfO₂, siendo la cantidad total de ZrO₂, Y₂O₃ y HfO₂ más de aproximadamente un 99,0% en peso.

La coprecipitación es el método más común para distribuir el itrio de manera homogénea en la matriz de zircona. La cantidad de itrio de estabilización se agrega a la sal purificada de zirconio como una sal de itrio antes de comenzar el proceso de precipitación y de calcinación, según se describe por Haberko K., Ciesla A., y Pron A., Ceramurgia Int. 1 (1975) 111. Alternativamente, se puede estabilizar la zircona por revestimiento con itrio. Esto inicia un gradiente radial de concentración de itrio en el polvo, que se distribuye en el mismo cinéticamente durante la sinterización, según lo descrito por Burger, W., Richter, H.G., Piconi, C., Vatteroni, R., Cittadini, A., Boccalari, M., Nuevos polvos de Y-TZP para zircona de grado médico. J Mater. Sci. Mater. Med. 1997, 8 (2), 113-118.

Se prefiere adicionalmente que antes del ataque por ácidos según la presente invención se proporcione una rugosidad macroscópica a la superficie cerámica del implante dental por técnicas de chorreo con arena, esmerilado y/o moldeo por inyección. De este modo se obtiene un implante dental que tiene unas propiedades de integración ósea especialmente buenas.

El chorreo con arena se realiza generalmente usando una presión de 1 a 12 bar, preferiblemente 4 a 10 bar. Se logra una rugosidad macroscópica considerablemente mejorada al usar un material duro tal como el carburo de boro. En una realización adicionalmente preferida, se utilizan unas partículas de Al₂O₃ que tienen un diámetro medio de 250 a 500 μm.

Como alternativa al chorreo con arena, la rugosidad macroscópica se puede proporcionar también por técnicas de moldeo por inyección. Las técnicas de moldeo por inyección son conocidas para un experto y se describen, por ejemplo, en el documento US 2004/0029075. Según estas técnicas, se utilizan moldes de fundición con cavidades, correspondiendo dichas cavidades a los picos de la rugosidad macroscópica del implante moldeado. Las cavidades del molde de fundición son ligeramente mayores en proporción que los picos que proporcionan, tomando en consideración la contracción de la cerámica después del moldeo por inyección. Los propios moldes de fundición se pueden tratar por técnicas de chorreado con arena, anodización, laser y/o por erosión para producir cavidades o superficies estructuradas en la superficie interna de los moldes.

Las técnicas de moldeo por inyección tienen la ventaja de que durante este proceso no ocurre ninguna transformación de fase en el material cerámico que por tanto tiene propiedades mecánicas mejoradas. Además, la fabricación del implante dental por moldeo por inyección evita la etapa adicional de proporcionar la rugosidad macroscópica y es así rápida. Además, tiene una reproductibilidad excelente y no hay contaminación con las partículas procedentes del chorreo con arena.

También se puede pensar en proporcionar una rugosidad macroscópica por fresado o esmerilado. Con este fin, se utilizan dispositivos de fresado o esmerilado que tienen un tamaño de grano definido para garantizar una rugosidad macroscópica deseada en la superficie.

Según otra realización preferida de la presente invención, la disolución de ataque por ácidos comprende al menos un 50% en volumen, preferiblemente al menos un 80% en volumen de ácido fluorhídrico concentrado. El ataque con esta disolución de ataque por ácidos conduce al cabo de un tiempo de ataque por ácidos relativamente corto a una topografía uniforme sobre la totalidad de la superficie tratada.

La disolución de ataque por ácidos puede comprender adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo consistente en ácido fosfórico, ácido nítrico, fluoruro de amonio, ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno y ácido bromico. Preferiblemente, la disolución de ataque por ácidos comprende ácido sulfúrico en una cantidad de un 50% en volumen como máximo.

El tiempo de ataque por ácido depende en gran medida de la disolución de ataque por ácidos utilizada y se extiende típicamente desde aproximadamente 10 segundos a aproximadamente 120 minutos. El tiempo de ataque por ácidos es preferiblemente de 1 minuto a aproximadamente 60 minutos, de manera preferible aproximadamente 20 minutos a aproximadamente 40 minutos y más preferiblemente de unos 30 minutos.

ES 2 331 663 T3

Preferiblemente, la etapa de ataque por ácido es seguida de un lavado del implante dental, comprendiendo el lavado la etapa o etapas subsiguientes de

5 c) aclarado del implante dental con una disolución de NaCl y/o

d) aclarado del implante dental con agua desionizada.

10 El funcionamiento de la etapa de lavado se puede mejorar usando ultrasonidos. De tal modo, se eliminan con eficacia granos, aglomeraciones de granos o productos de reacción que se adhieren libremente a la superficie. El implante dental es generalmente un implante dental de una pieza o de dos piezas que comprende una pieza de anclaje para anclar el implante dentro del maxilar y una pieza de montaje para recepción de una construcción de acumulación protética.

15 Los sistemas de dos piezas se conocen en la técnica. Pueden ser insertados subgingival o transgingivalmente.

Según el sistema subgingival (cerrado), el anclaje de la pieza de implante dental se inserta hasta la arista del hueso de manera que se pueda ver la cubierta de mucoperiostio por encima del implante. Al final de la fase curativa primaria, la pieza de montaje y el puente o la corona deseado(a) se aplica entonces en una operación secundaria.

20 Según el sistema transgingival (abierto), el anclaje de la pieza de implante se hunde hasta aproximadamente 3 mm de la arista del hueso en el nivel de la mucosa, evitando así una operación secundaria. Los bordes de la herida pueden ser adaptados directamente a la porción de cuello del implante, efectuando de este modo un cierre primario del implante en tejido blando. Entonces, el puente o la corona deseado se atornilla o se cementa sobre la parte de montaje del implante, usando generalmente un estribo intermedio.

25 Se prefiere los implantes dentales aplicados transgingivalmente. Al implantar un implante de este tipo, la fijación en el tejido blando durante el proceso curativo no se perturba por una operación secundaria tal como ocurre con los sistemas que curan con el revestimiento de mucosa cubierto.

30 Por ejemplo, el implante dental puede ser un implante análogo al implante de titanio de dos piezas, aplicado transgingivalmente comercializado por el Instituto Straumann AG, de Basilea/Suiza, bajo el nombre comercial "Sistema de Implante Dental Straumann".

35 El implante dental de dos piezas tiene preferiblemente una pieza de anclaje y una pieza de montaje que se hacen del mismo material cerámico. Así, la parte de anclaje y la parte de montaje tienen el mismo coeficiente de dilatación térmica, lo cual les permite ajustarse estrechamente y evitar la formación de huecos entre ellas.

40 Alternativamente, el implante dental puede también ser un implante dental de una pieza. La estabilidad mecánica de un implante dental de una pieza es generalmente más alta que la de uno de un sistema de varias piezas. Conjuntamente con la alta resistencia del material cerámico usado, el implante dental de una pieza tiene por tanto una estabilidad mecánica particularmente alta. El implante dental de una pieza tiene la ventaja adicional de que no hay intersticios y por tanto ningún punto de partida para la formación de bacterias que pueden causar la periodontitis o gingivitis.

45 El implante dental pueden ser esmerilado directamente, permitiéndole que se adapte a elementos adicionales a montar de una manera simple.

El implante dental puede ser hecho bien completamente de un material cerámico o puede tener un núcleo hecho de otro material, tal como un metal, por ejemplo titanio o una aleación del mismo u otro material cerámico.

50 El proceso de la presente invención se puede aplicar a los implantes dentales cuya superficie se hace en su totalidad de un material cerámico y a implantes dentales en los que solamente una parte de la superficie se hace de un material cerámico.

55 Asimismo, hay implantes dentales de los que sólo una parte de la superficie, por ejemplo, la región de la superficie de la parte de anclaje que se encuentra en contacto con el tejido óseo, tiene la topografía que se puede obtener por el proceso según la reivindicación 1. Análogamente, sólo la región de la superficie del implante dental que entra en contacto con el tejido blando puede tener la topografía obtenible por el proceso según la reivindicación 1. Se ha encontrado que al usar un implante dental que en la región que entra en contacto con el tejido blando tiene la topografía obtenible por el proceso según la reivindicación 1, el coágulo de sangre se estabiliza, lo cual acelera adicionalmente el proceso curativo. En otra realización, tanto la región de contacto del hueso como del tejido blando pueden tener de este modo la topografía obtenible mediante el proceso según la reivindicación 1.

60 Se prefiere adicionalmente que la parte de anclaje comprenda una sección roscada. De este modo, el implante puede ser implantado con la estabilidad primaria necesaria de modo que posteriormente a la implantación se haga posible directamente un tratamiento primario aplicando una medida temporal. La superficie de la sección roscada tiene preferiblemente la topografía obtenible por el proceso según la reivindicación 1 para aumentar la osteointegración.

ES 2 331 663 T3

Ejemplos

1. Ataque por ácidos de una superficie hecha de cerámica de zircona estabilizada al itrio

5 Para los ejemplos 1 a 11, se preparan unos cuerpos densamente sinterizados según lo descrito por Burger, W. y otros, hechos de polvos nuevos de Y-TZP para zircona estabilizada al itrio de grado médico. J Mater. Sci. Mater. Med. 1997, 8 (2), 113-118, y que tienen la forma de un disco con un diámetro de 15 mm y de un espesor de 2 mm por el moldeo por inyección bajo y subsiguiente prensado isostático en caliente. El material cae dentro de la definición de ASTM F 1873 y de ISO 13356 y se especifica adicionalmente un tamaño de grano medio de aproximadamente 0,1 μm a aproximadamente 0,3 μm .

15 Para preparar los cuerpos, se utilizan unos moldes de fundición que han sido tratados opcionalmente a su vez por técnicas de erosión para obtener una rugosidad macroscópica (o “macrorrugosidad”) en la superficie interior del molde. Dependiendo de los parámetros de erosión usados, se proporciona de este modo a la superficie del cuerpo una macrorrugosidad pronunciada o no pronunciada. Alternativamente, se puede obtener también una macrorrugosidad pronunciada por granallado de los cuerpos con Al_2O_3 a una presión de 6 bar y una distancia de trabajo media de 2 cm. Tanto las técnicas de erosión como las de chorreo con arena para proporcionar una macrorrugosidad a la superficie son conocidas para una persona experta en la técnica.

20 Los cuerpos según los ejemplos 1 a 7 y 10 a 11 se añaden entonces a una disolución de ataque por ácido en un envase del Teflon a una temperatura de ataque por ácidos definida y por un tiempo de ataque por ácidos definido. A continuación se aclaran inmediatamente con agua desionizada y/o etanol durante cinco minutos en un dispositivo ultrasónico y se secan posteriormente bajo nitrógeno o aire caliente.

25 Los ejemplos comparativos 8 y 9 no se añaden a la disolución de ataque por ácidos.

30 (Tabla pasa a página siguiente)

35

40

45

50

55

60

65

ES 2 331 663 T3

En la Tabla 1 se dan los detalles para los Ejemplos 1 a 11.

TABLA 1

Ejemplo	Disolución de ataque por ácidos	Temperatura de ataque por ácidos	Tiempo de ataque por ácidos	Macrorrugosidad
1	Mezcla de 80% vol. de HF y 20% vol. de H ₂ SO ₄	104°C	10 minutos	Pronunciada (erosión)
2	HF concentrado	104°C	10 minutos	Pronunciada (erosión)
3	Mezcla de 85% vol. de HF y 15% vol. de H ₂ SO ₄	102°C - 104°C	5 minutos	No-Pronunciada
4	Mezcla de 50% vol. de HF y 50% vol. de H ₂ O	102°C - 104°C	5 minutos	No-Pronunciada
5	HF concentrado	102°C - 104°C	10 minutos	No-Pronunciada
6	Mezcla de 50% vol. de HF y 50% vol. de H ₂ O	102°C - 104°C	5 minutos	Pronunciada (erosión)
7	Mezcla de 50% vol. de HF y 50% vol. de H ₂ O	102°C - 104°C	10 minutos	No-Pronunciada
8	Sin ataque por ácidos (sólo erosión)	-		Pronunciada (erosión)
9	Sin ataque por ácidos (sólo erosión)	-		Pronunciada (erosión)
10	HF concentrado	102°C - 104°C	5 minutos	No-Pronunciada
11	HF concentrado	102°C - 104°C	5 minutos	Pronunciada (erosión)

ES 2 331 663 T3

En las Figuras 3 a 11, se muestra la estructura superficial obtenida para los ejemplos 1 a 9 por el tratamiento anterior, en las cuales

5 la Figura 3 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 1 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

10 la Figura 4 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 2 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

15 la Figura 6 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 4 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

20 la Figura 7 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 5 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

La Figura 8 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 6 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

25 la Figura 9 es un Cuadro SEM de la superficie resultante del tratamiento según el Ejemplo 7 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $20\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $5\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente;

30 la Figura 10 es Cuadro SEM de la superficie según el Ejemplo 8 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $50\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $20\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente; y

la Figura 11 es un Cuadro SEM de la superficie según el Ejemplo 9 en dos niveles de aumento diferentes, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $50\ \mu\text{m}$ (arriba) y a $20\ \mu\text{m}$ (abajo), respectivamente.

35 Como se puede ver en las Figuras 3 a 9, el ataque por ácidos según la presente invención de una superficie hecha de una cerámica de zircona estabilizada al itrio lleva a una superficie que tiene estructuras de tipo cráter. Esta superficie es de alta integración ósea.

40 Se obtienen estructuras similares atacando por ácidos otras cerámicas de zircona estabilizadas al itrio. En otro ejemplo, un disco hecho de Biocerámica ZrO_2 -TZP/TZP-A Bio-HIP[®] (ZrO_2) disponible en Metoxit AG, Suiza, se ataca con una mezcla de ácido fluorhídrico concentrado (HF) al 50% vol. y de ácido fosfórico concentrado al 50% vol. como la disolución de ataque por ácidos, siendo el tiempo de ataque por ácidos de aproximadamente 20 a aproximadamente 60 segundos y la temperatura de ataque por ácidos de aproximadamente 106°C . Un la Figura 12 se da un Cuadro SEM de la superficie obtenida, correspondiendo la escala dada en el Cuadro SEM a $5\ \mu\text{m}$.

45 2. Parámetros que caracterizan la topografía de la superficie

Para los ejemplos 1 a 11, se examina cuantitativamente la topografía de la superficie usando un microscopio 3D de luz blanca confocal (μSurf , NanoFocus AG, Oberhausen, Alemania) sobre un área de $770\ \mu\text{m} \times 770\ \mu\text{m}$ para calcular los parámetros tridimensionales de topografía S_K y S_{sk} . La resolución lateral del microscopio es de $1,5\ \mu\text{m}$ (512×512 píxeles).

Los parámetros específicos de la medición son como sigue:

55	Intervalo de medición:	$770\ \mu\text{m} \times 770\ \mu\text{m}$
	Abertura:	50%
	Iluminación:	Lámpara de Xe de intensidad máxima
60	Objetivo:	20x
	Accionamiento:	Piezoeléctrico
65	Tamaño de paso:	$0,6\ \mu\text{m}$
	Algoritmo:	medio/rápido

ES 2 331 663 T3

Las muestras de cerámica se revisten con una capa de Au/Pd que tiene un espesor de aproximadamente 20 nm. Con este fin, se utilizó una máquina de revestir por pulverización (SCD 050; BAL-TEC AG, Liechtenstein). Los ajustes son los siguientes:

5	Distancia de revestimiento:	50 mm
	Evacuación:	a 4×10^{-1} mbar
	Aclarado:	con argón
10	Corriente:	65 mA
	Tiempo:	55s

15 Mediante estos ajustes, se obtuvo un revestimiento de Au/Pd que tiene un espesor de aproximadamente 20 nm.

Se calculan la Asimetría específica 3D S_{sk} y la Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K usando un filtro de Gauss con una longitud de onda de corte de $10 \mu\text{m}$. El filtro de Gauss usado para analizar la Profundidad de Rugosidad de Núcleo y sus parámetros asociados es un filtro específico descrito en la Norma ISO 13 565 Parte 1 (DIN 4776). La longitud de onda de corte A, se define, según la Norma DIN 4768, como la longitud de onda de la onda sinusoidal que es separada por el filtro en una rugosidad del 50% y una ondulación del 50%.

25 El cálculo del parámetro de rugosidad S_K , y S_{sk} es realizado por el software WinSAM (Universidad de Erlangen, Alemania).

Detalles del software WinSAM:

30 Módulo de análisis de de Superficie Windows; Versión 2.6, Universidad de Erlangen, Alemania; "Polinomio 3. Grados, Filtro de Gauss MA de 7 Puntos = corte ($10 \times 10 \mu\text{m}^2$); Análisis KFL de espesor de Amplitudes 10 nm".

El filtro crea una separación en ondulación y rugosidad. Esta derivación y por tanto también el valor determinado para el parámetro de rugosidad es dependiente de la longitud de onda de corte λ_c seleccionada. Para determinar los valores de S_K y S_{sk} , la longitud de onda de corte λ_c , se fija en $10 \mu\text{m}$, como se da arriba.

35 Los resultados se dan en el diagrama de la Figura 13 en el cual se representan en forma de puntos los valores de S_{sk} y los valores de S_K de los ejemplos 1 a 11.

40 Comparativamente, se han determinado también los valores de S_K y S_{sk} de los implantes z-zit[®] disponibles en el comercio (Ejemplo 12) de Ziterion GmbH, Alemania, Z-Lock[®] (Ejemplo 13) de 2-Systems AG, Alemania, White Sky[®] (Ejemplo 14) de Bredent Medical GmbH, Alemania, y el Ti-SLActive[®] (Ejemplo 15) de Straumann, Suiza, según el método descrito arriba.

45 Como se puede ver visto en la Figura 13, la topografía de la superficie de los Ejemplos 1 a 7 y 10 a 11 obtenida según el proceso de la presente invención tiene una Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K entre aproximadamente $0,4 \mu\text{m}$ y aproximadamente $1 \mu\text{m}$. En éstos ejemplos, la Asimetría S_{sk} es de menos de 0. La Figura 13 también ilustra claramente que la topografía de la superficie obtenida según la presente invención es totalmente diferente de la topografía de la superficie de los implantes disponibles en el comercio, particularmente SLActive[®], que tiene una Profundidad de Rugosidad de Núcleo S_K significativamente superior $1 \mu\text{m}$.

50

3. Ensayos de células *in vitro*

55 Se realizan ensayos de células *in vitro* usando la línea de células MG-63 del osteosarcoma humano debido a su capacidad a distinguir en osteoblastos maduros.

La línea de células se cultiva en una mezcla de de medio de Eagles de Dulbecco modificado (DMEM; disponible en Sigma, Suiza), disolución de Penicilina-Estreptomicina (100X; disponible en Sigma, Suiza) y FBS.

60 En cada uno de los discos según los Ejemplos 1, 2, 7, 9 y 15, se colocan en placa aproximadamente 9000 células.

Después de cultivar cada uno de los discos respectivos en un medio que contiene vitamina D3, se retiran y se lavan con 1 ml de PBS (RT). Se agregan $350 \mu\text{l}$ de tampón RLT (plus β - mercaptoetanol) a cada disco y se incuban durante 2 a 3 minutos.

65

El tampón RLT se elimina raspando simultáneamente con una punta de pipeta sobre la superficie de los discos (para quitar todas las células) y se congela a -25°C hasta la extracción de ARN.

ES 2 331 663 T3

El ARN se aísla usando el QIAGEN -Kit RNeasy Micro Kit®. Entonces, se produce cDNA y se analiza la expresión de osteocalcina, osteonectina y TGFbeta, las cuales se sabe que están implicadas en el proceso de formación de hueso, mediante "PCR en tiempo real". Como gen de referencia, se utiliza el rRNA 18S. se sabe que la osteocalcina, la osteonectina y el TGFbeta resultan marcadores bioquímicos adecuados para el proceso de formación de hueso.

Para el cálculo de la expresión relativa de pliegue del marcador respectivo, se utiliza el método de Livak o el método $2^{-\Delta\Delta Ct}$. Este método se basa en la suposición de que los genes de objetivo y de referencia se amplifican con eficiencias próximas al 100% (lo cual corresponde a un índice de amplificación de 2). El método de Livak pone $E_{(objetivo)} = E_{(referencia)} = 2$, donde E es la eficiencia de la reacción.

El ciclo de umbral (Ct) del gen objetivo es normalizado al gen de referencia para la muestra de ensayo y la muestra del calibrador. Como gen de referencia, se utiliza el 18S tRNA, y como muestra del calibrador, se usan células cultivadas en el disco del Ejemplo 9.

El ΔCt de la muestra de ensayo se define como sigue:

$$\Delta Ct_{(muestra de ensayo)} = \Delta Ct_{(muestra de ensayo)} - Ct_{(gen de referencia)}$$

donde el ΔCt del calibrador se define como sigue:

$$\Delta Ct_{(calibrador)} = Ct_{(calibrador de ensayo)} - Ct_{(calibrador de referencia)}$$

El ΔCt de la muestra de ensayo se normaliza al ΔCt del calibrador, dando por resultado el $\Delta\Delta Ct$:

$$\Delta\Delta Ct = \Delta Ct_{(muestra de ensayo)} - \Delta Ct_{(calibrador)}$$

y la relación de expresión normalizada se calculó por la fórmula siguiente:

$$\text{relación de expresión normalizada} = 2^{-\Delta\Delta Ct}$$

En la Figura 14 se muestran Las expresiones de pliegue de osteocalcina y de TGFbeta en los Ejemplos 1, 2, 7 y 15 con respecto al Ejemplo 9. Como se puede ver en la Figura 14, todos los ejemplos tratados según la presente invención presentan una expresión más alta de osteocalcina y de TGFbeta que el Ejemplo 9 comparativo. Esto verifica lo encontrando de que los ejemplos tratados según la presente invención tienen propiedades de integración ósea mejoradas. También se encuentra una expresión más alta de osteocalcina y de TGFbeta para el Ejemplo 15 referente al Ti-SLActive® que es bien conocido para sus altas propiedades de integración ósea.

El ejemplo 2 se ha analizado adicionalmente en cuanto a su expresión de osteonectina. Como se muestra en la Figura 15, el Ejemplo 2 muestra una expresión de osteonectina superior respecto a los dos Ejemplos comparativos 9 y 15 (Ti-SLActive®).

ES 2 331 663 T3

REIVINDICACIONES

- 5 1. Un proceso para proporcionar una topografía a la superficie de un implante dental, estando hecha dicha superficie de un material cerámico, donde al menos una parte de la superficie del implante dental se somete a ataque ácido con una disolución de ataque por ácidos. cuba que comprende ácido fluorhídrico **caracterizado** porque dicha disolución de ataque por ácidos que comprende ácido fluorhídrico está a una temperatura de al menos 70°C, con lo cual se eliminan granos discretos o aglomeraciones de granos del material cerámico.
- 10 2. Proceso según la reivindicación 1, teniendo el material cerámico un tamaño de grano medio de 0,1 μm a 0.6 μm .
3. Proceso según la reivindicación 1 ó 2, estando basado el material cerámico en zircona.
4. Proceso según la reivindicación 3, siendo el material cerámico zircona estabilizada al itrio.
- 15 5. Proceso según la reivindicación 4, comprendiendo la composición de la zircona estabilizada al itrio de un 4,5 a un 5,5% en peso de Y_2O_3 y menos de un 5 % en peso de HfO_2 , siendo la cantidad total de ZrO_2 , de Y_2O_3 y de HfO_2 superior al 99,0% en peso.
- 20 6. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que antes del ataque por ácidos se proporciona a la superficie del implante dental una rugosidad por técnicas de chorreo con arena, fresado y/o moldeo por inyección.
7. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la disolución de ataque por ácidos comprende al menos un 50% vo1. de ácido fluorhídrico concentrado.
- 25 8. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la disolución de ataque por ácidos comprende adicionalmente al menos un compuesto seleccionado del grupo que consiste en ácido fosfórico, ácido nítrico, fluoruro de amonio, ácido sulfúrico, peróxido de hidrógeno y ácido brómico.
- 30 9. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que la disolución de ataque por ácidos comprende además ácido sulfúrico en una cantidad de 50% vo1. Como máximo.
10. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ataque por ácido se realiza durante 1 minuto a 60 minutos.
- 35 11. Proceso según una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el ataque por ácido es seguido de un lavado del implante dental, comprendiendo el lavado la etapa o etapas subsiguientes de
- 40 c) aclarado del implante dental con una disolución de NaCl y/o
- d) aclarado del implante dental con agua desionizada.

45

50

55

60

65

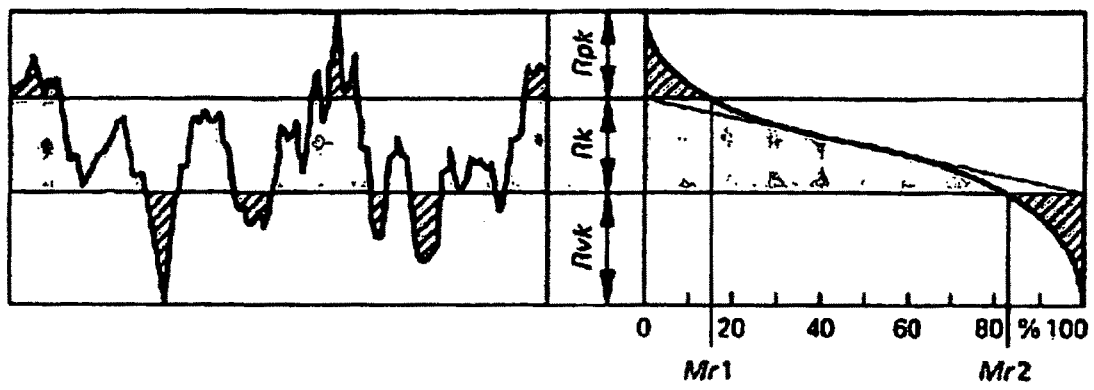


Fig. 1

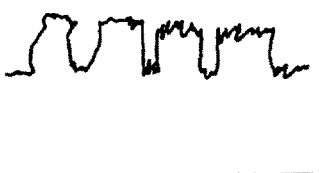
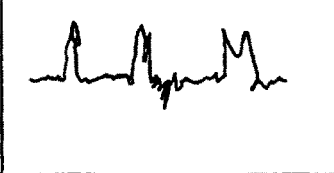

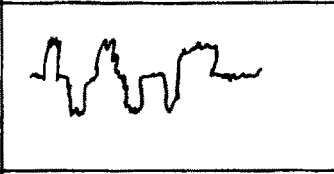
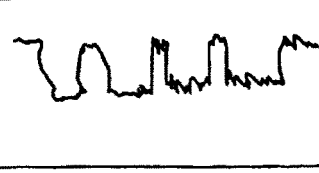
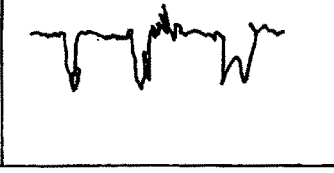
	$S_k < 1 \mu\text{m}$	$S_k > 1 \mu\text{m}$
$S_{sk} > 0$		
$S_{sk} \approx 0$		
$S_{sk} < 0$		

Fig. 2

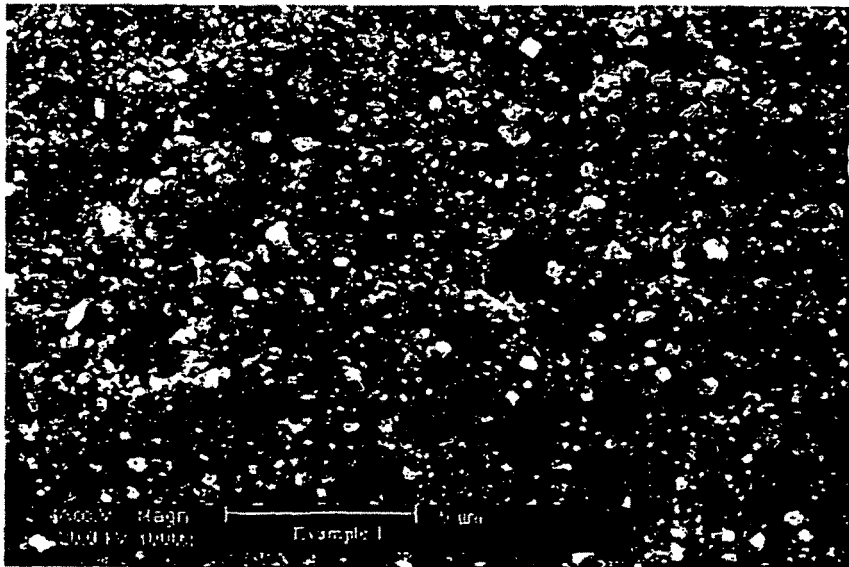
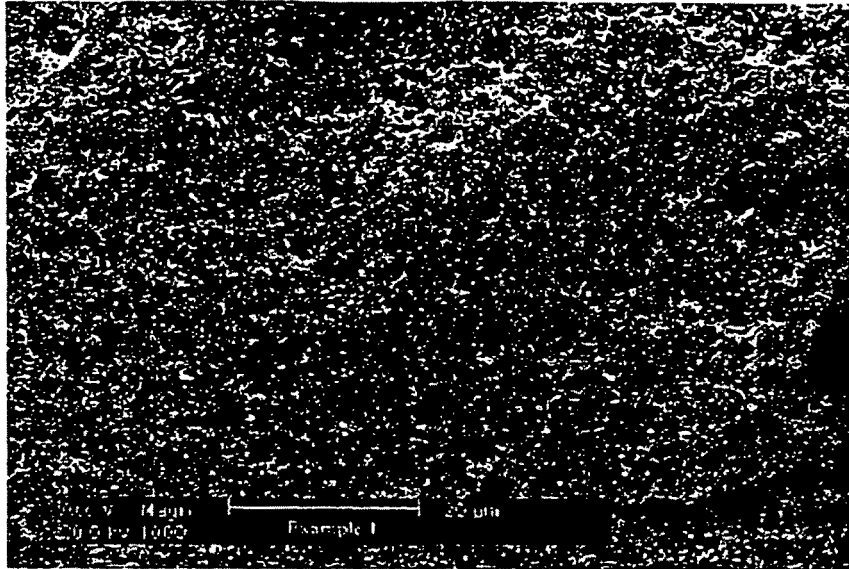


Fig. 3

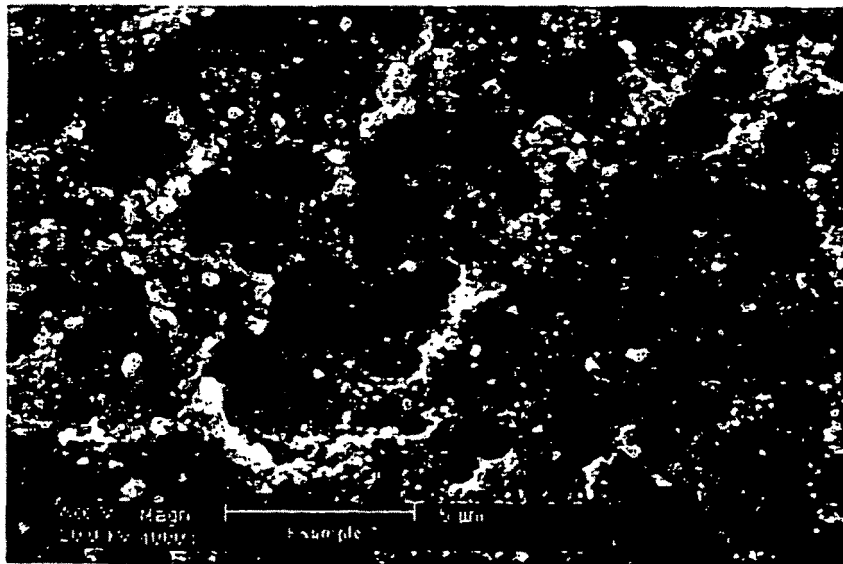
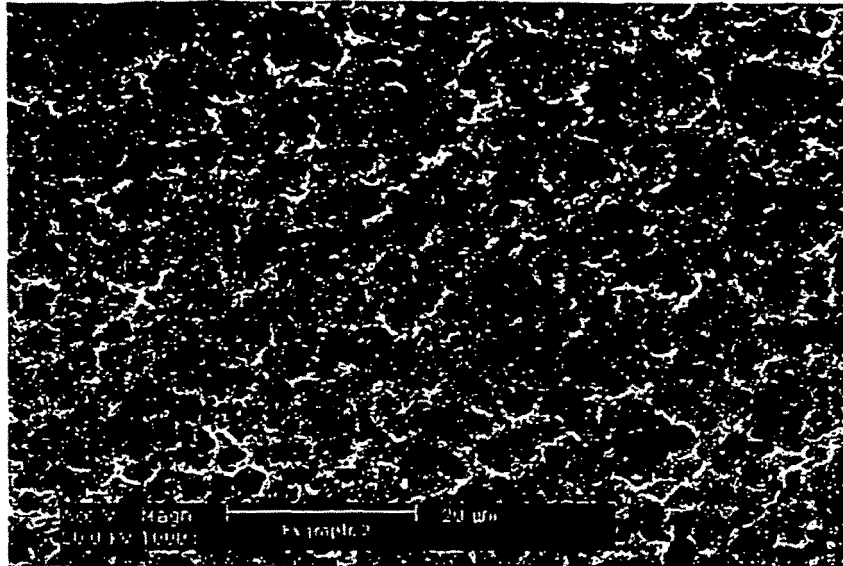


Fig. 4

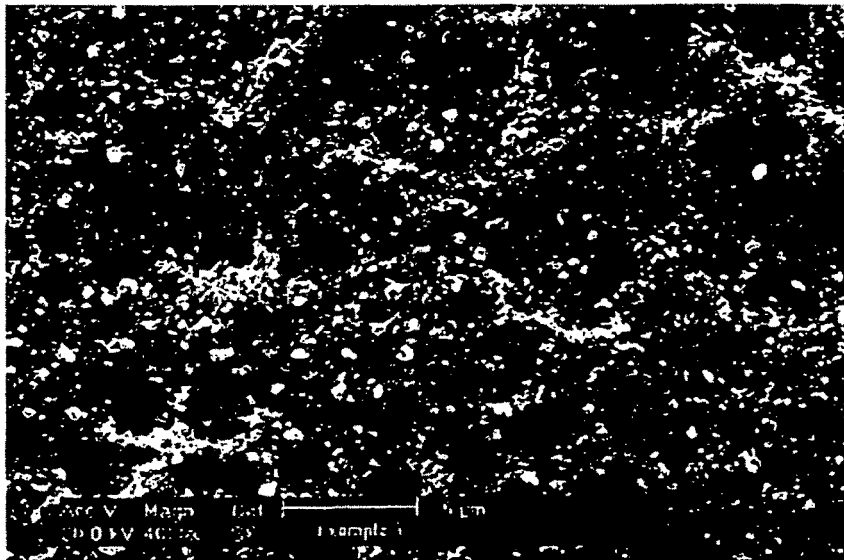
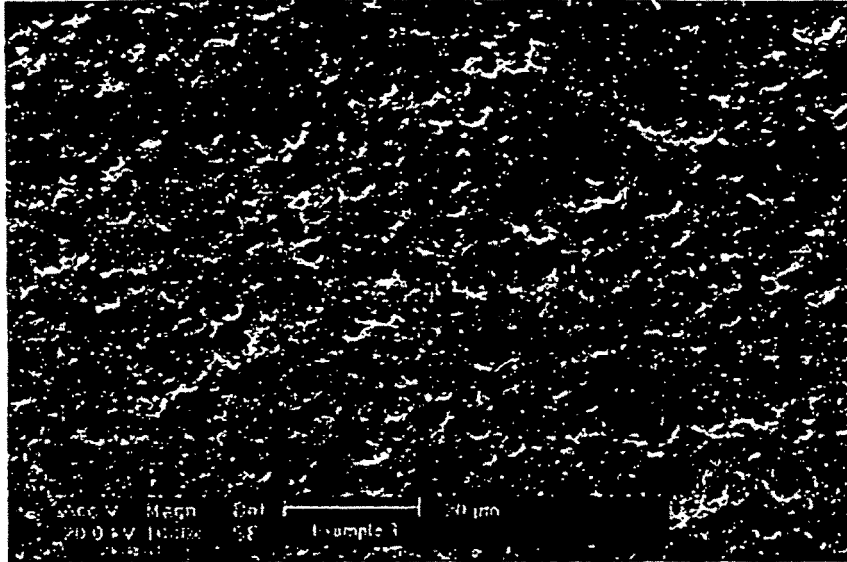


Fig. 5

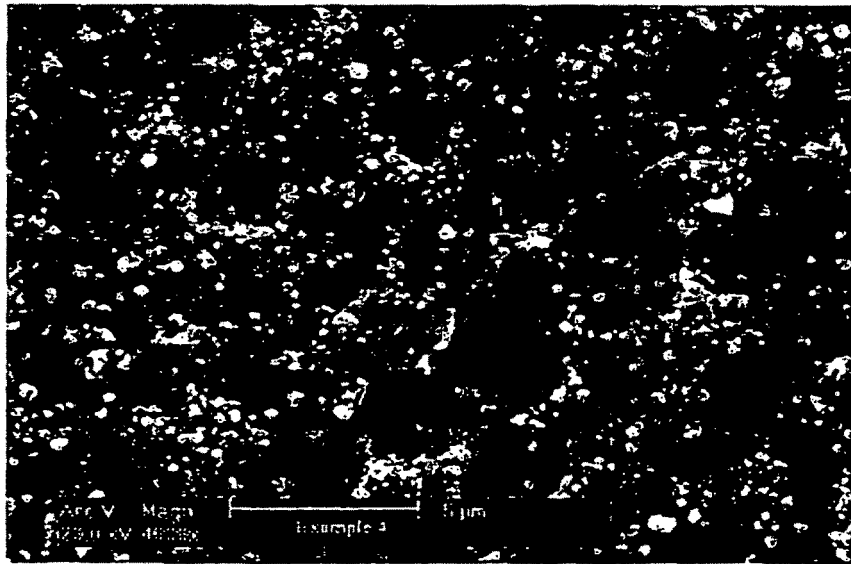
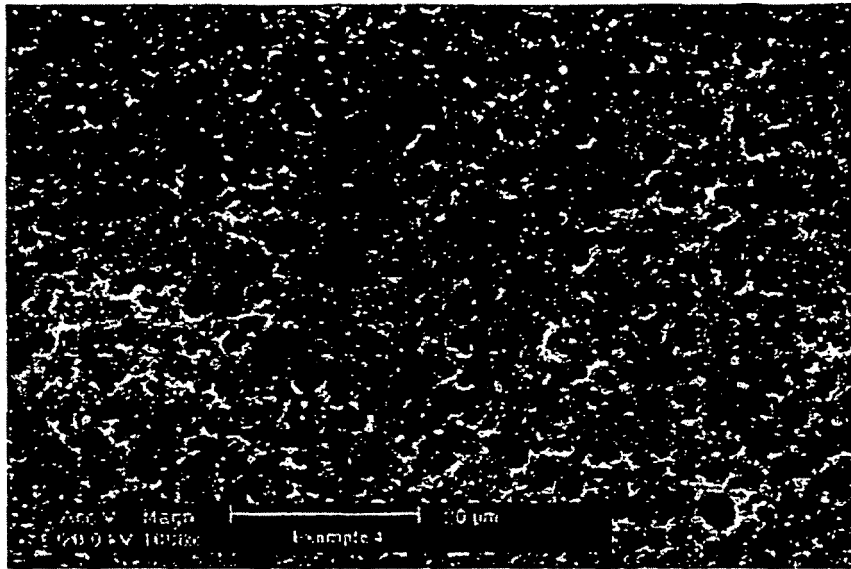


Fig. 6

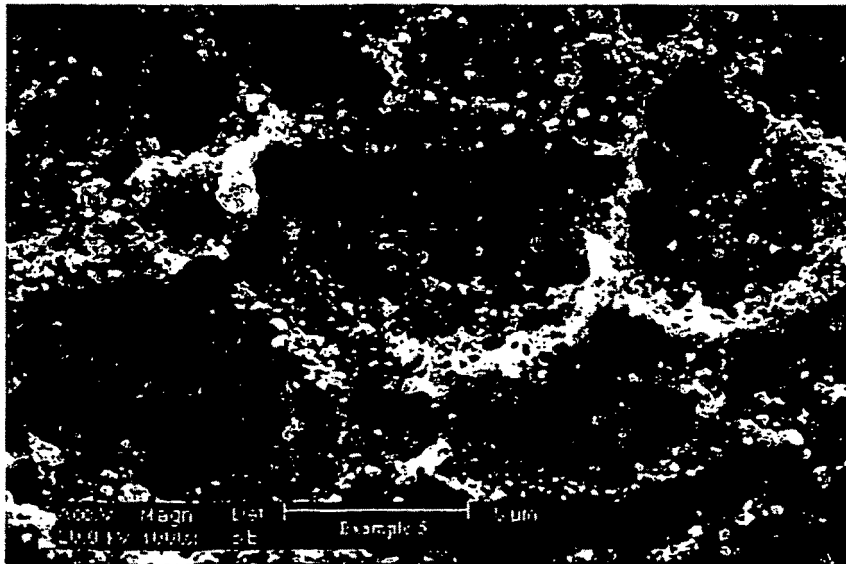
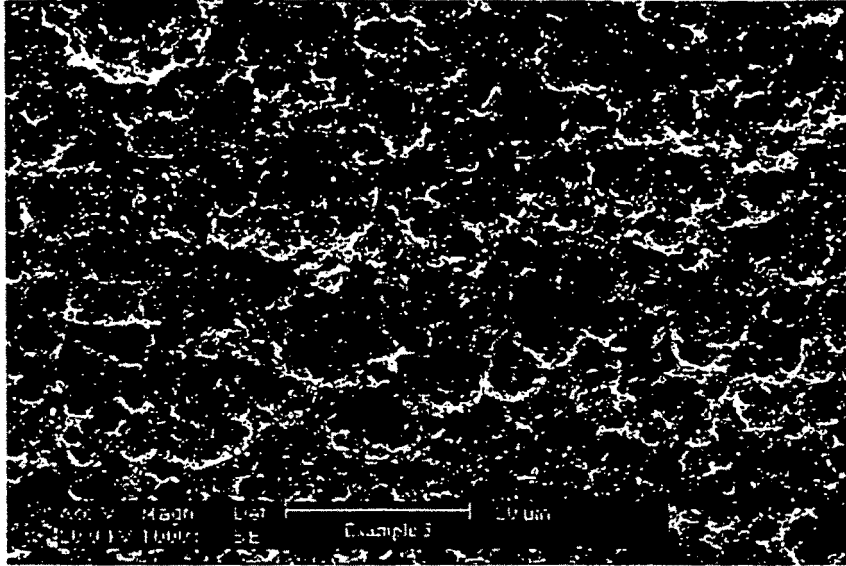


Fig. 7

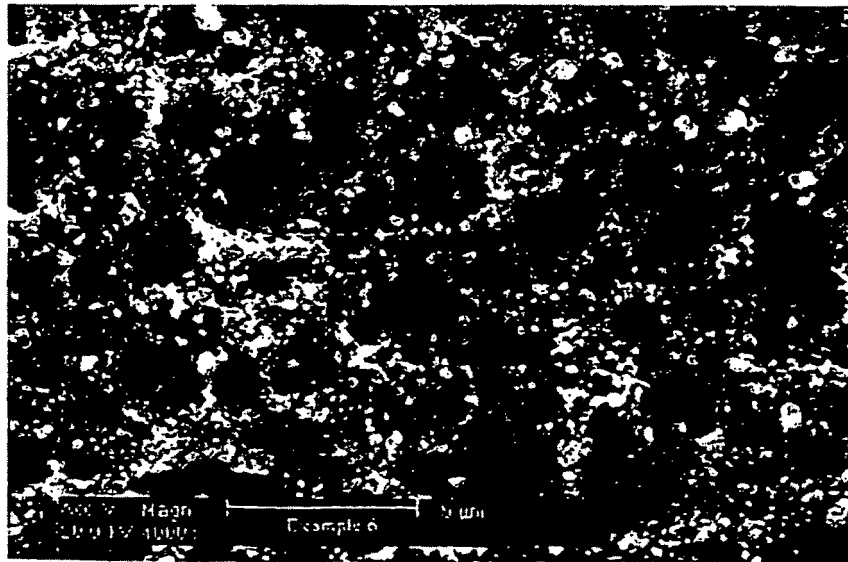
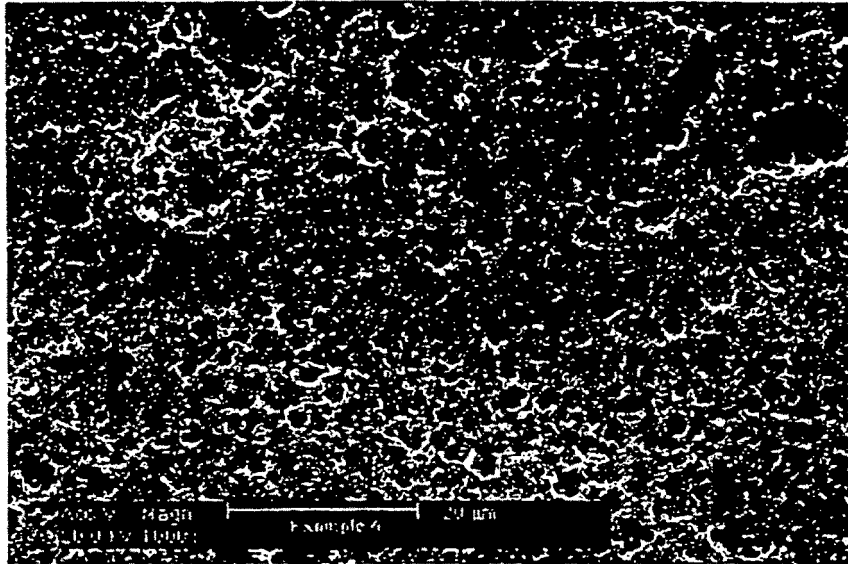


Fig. 8

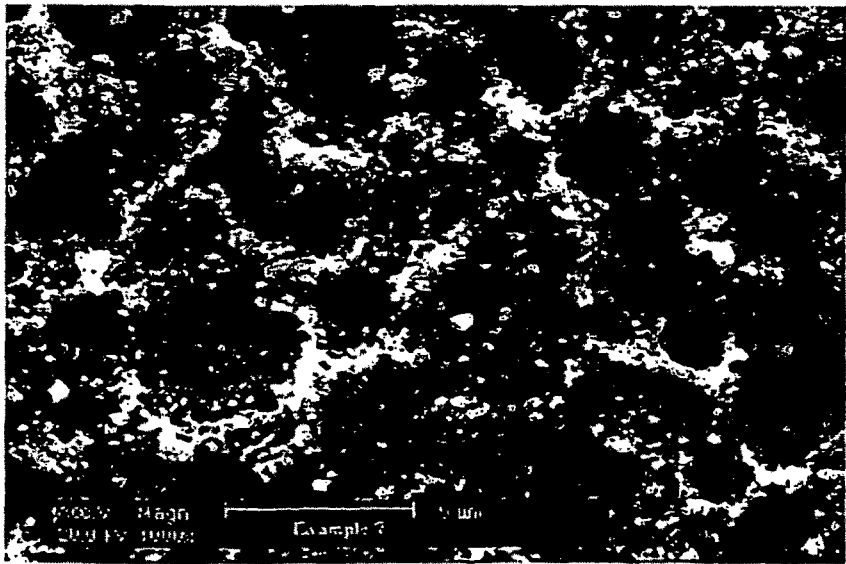
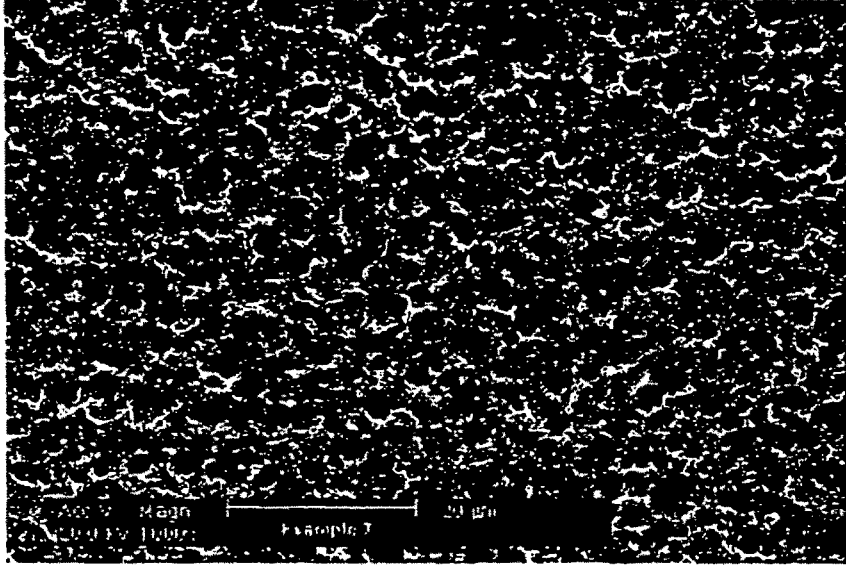


Fig. 9

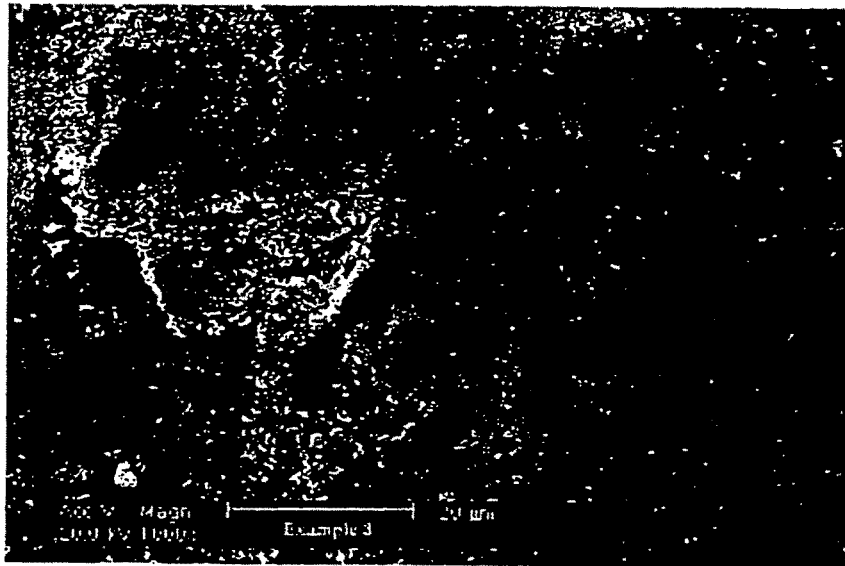
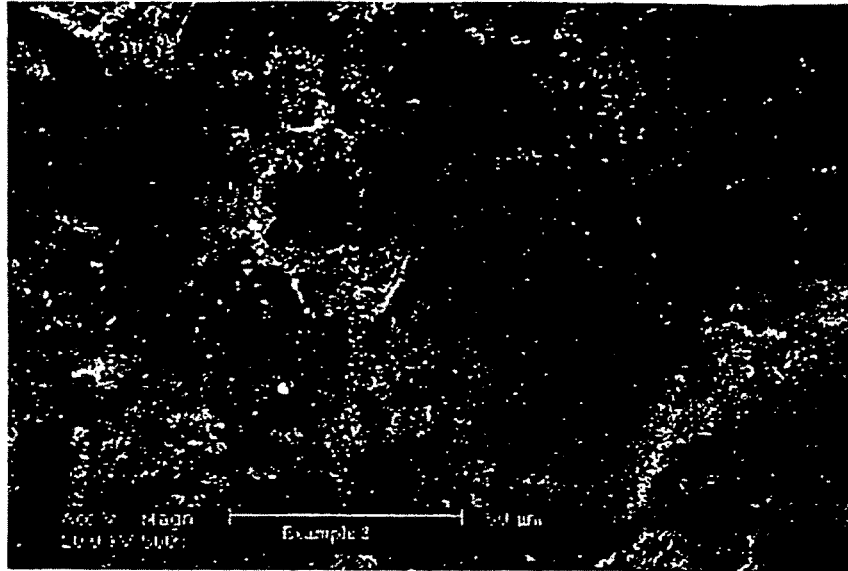


Fig. 10

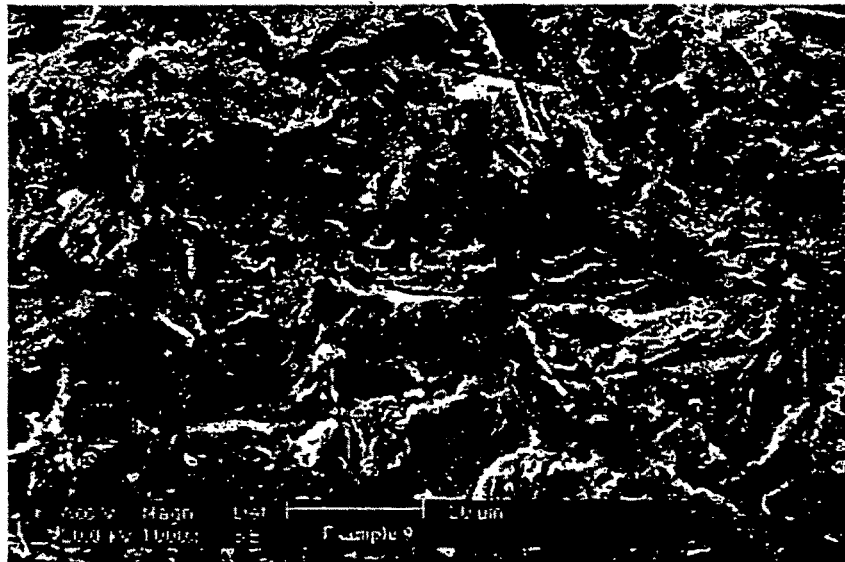
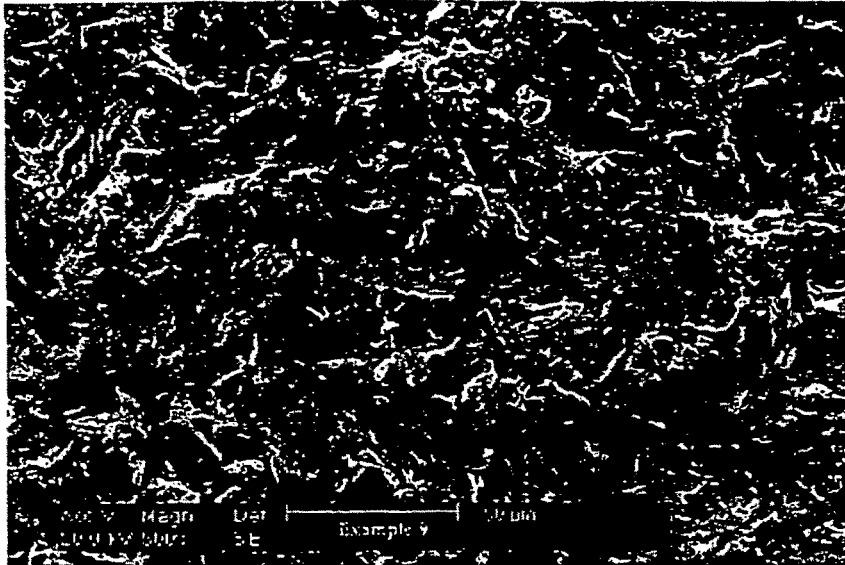


Fig. 11

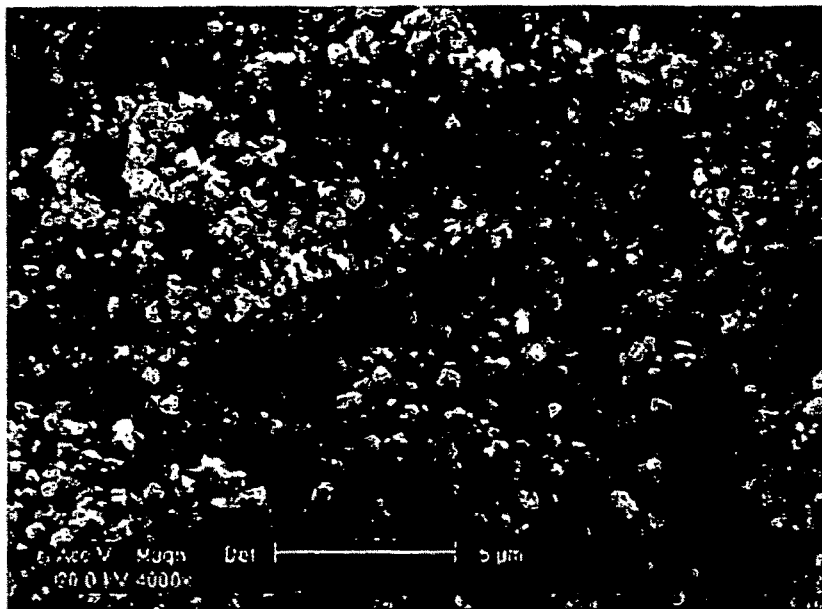


Fig. 12

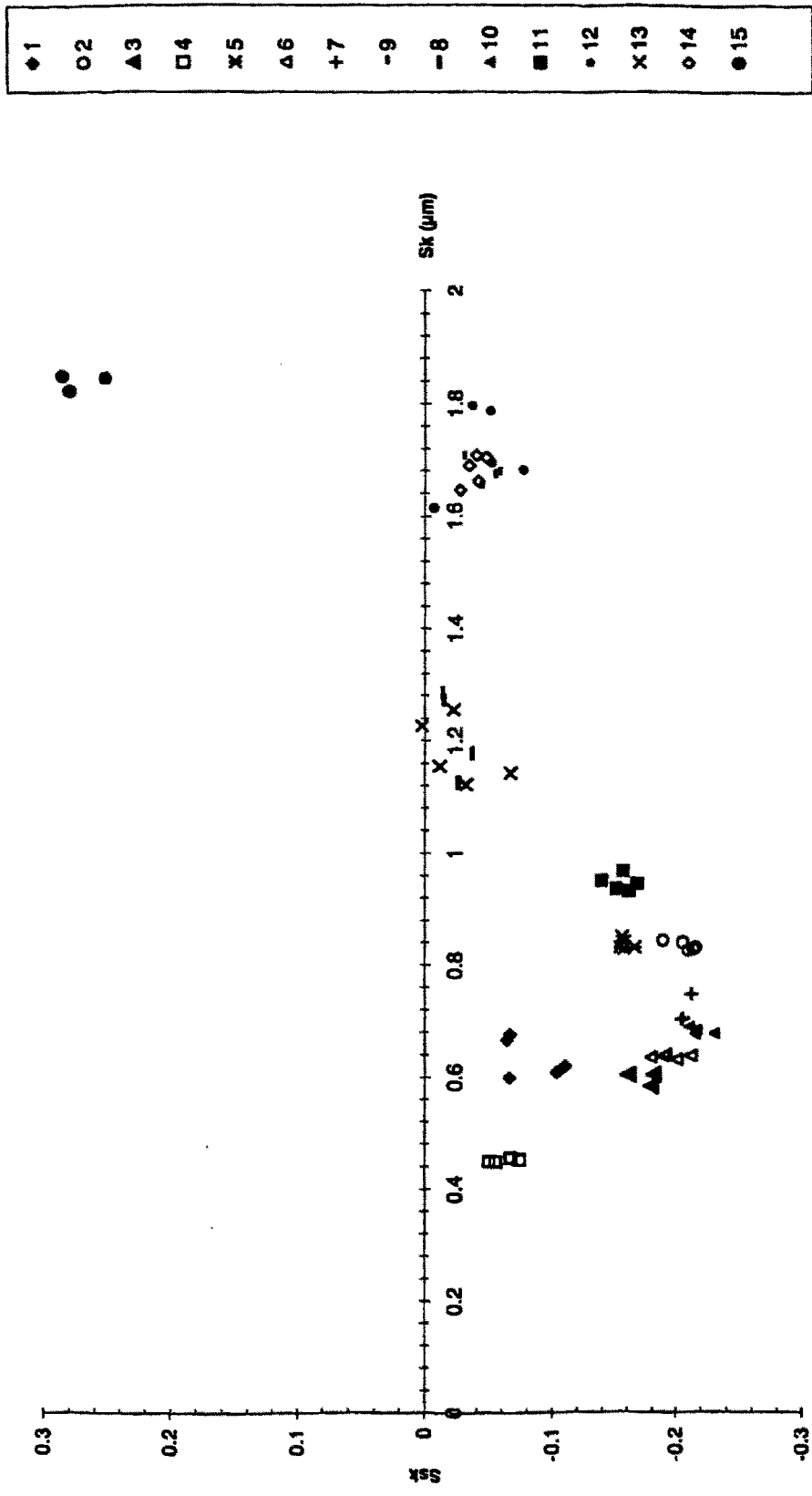


Fig. 13

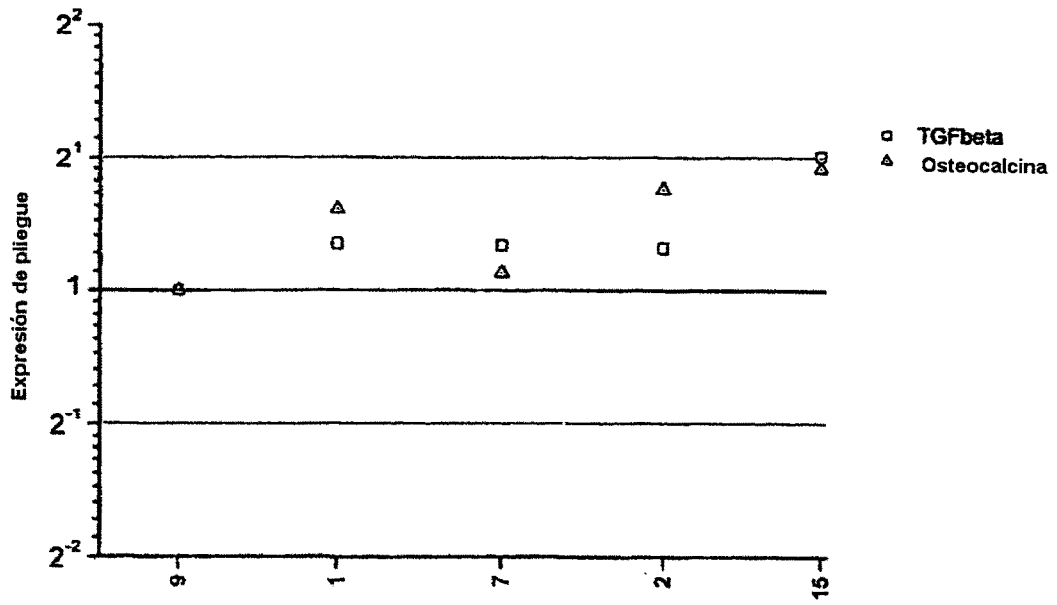


Fig. 14

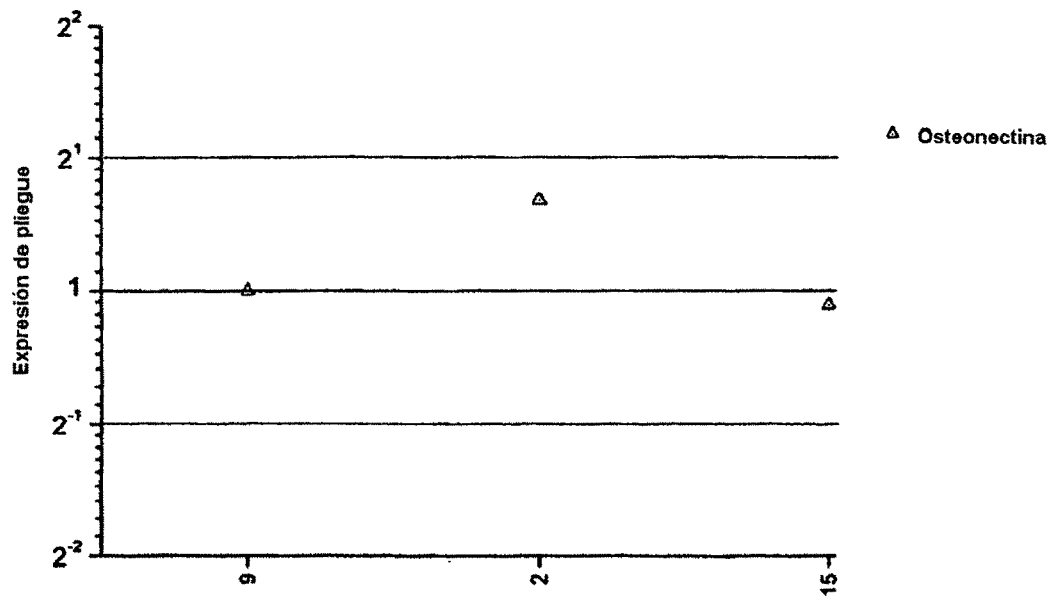


Fig. 15