



República Federativa do Brasil
Ministério da Indústria, Comércio Exterior
e Serviços
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(11) PI 0814563-6 B1



(22) Data do Depósito: 08/07/2008

(45) Data de Concessão: 26/12/2018

(54) Título: MÉTODO PARA MODIFICAÇÃO DE UM COMPONENTE BIOCOMPATÍVEL E COMPONENTE BIOCOMPATÍVEL

(51) Int.Cl.: A61L 27/04; A61L 27/06; A61L 27/30; A61L 27/50; C23F 1/26.

(30) Prioridade Unionista: 09/07/2007 EP 07112076.0.

(73) Titular(es): ASTRA TECH AB.

(72) Inventor(es): INGELA PETERSSON; ANETTE FREDRIKSSON.

(86) Pedido PCT: PCT EP2008058860 de 08/07/2008

(87) Publicação PCT: WO 2009/007373 de 15/01/2009

(85) Data do Início da Fase Nacional: 08/01/2010

(57) Resumo: NANOSSUPERFÍCIE. A invenção refere-se a um método para modificação de um componente biocompatível compreendendo as etapas de a) fornecimento de um componente biocompatível pelo menos parcialmente coberto por óxido metálico; e b) tratamento de pelo menos uma parte do referido componente, cuja parte é coberta pelo referido óxido metálico, com uma composição aquosa compreendendo ácido oxálico; por meio do que um óxido metálico modificado é obtido. A invenção também refere-se a um componente bio-compatível compreendendo um substrato possuindo uma superfície compreendendo a) uma microestrutura compreendendo depressões separadas por patamares e/ou cristas; e b) uma nanoestrutura primária sendo sobreposta na referida microestrutura, a referida nanoestrutura primária compreendendo depressões arrançadas em uma formação do tipo onda.

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para **"MÉTODO PARA MODIFICAÇÃO DE UM COMPONENTE BIOCOMPATÍVEL E COMPONENTE BIOCOMPATÍVEL"**.

Campo da Invenção

[001] A presente invenção refere-se a um componente biocompatível que possui propriedades melhoradas para implantação em tecido ósseo.

Antecedentes Técnicos

[002] Para implantação de implantes ortopédicos ou dentais, geralmente implantes metálicos, em tecido ósseo, um procedimento de um estágio é hoje em dia frequentemente usado. No procedimento de um estágio, uma primeira parte de implante, tal como uma fixação dentária, é geralmente cirurgicamente colocada no tecido ósseo, e um tampão de cicatrização ou uma parte de implante secundária, tal como um reforço, é então ligada à primeira parte de implante diretamente depois da operação cirúrgica. O tecido macio é então deixado cicatrizar ao redor do tampão de cicatrização ou da parte de implante secundária. Quando um tampão de cicatrização é usado, o tampão é removido depois de algumas semanas ou meses sem qualquer procedimento cirúrgico, e partes de implante secundárias, tais como um reforço e uma coroa provisória, são ligadas à primeira parte de implante. O procedimento de um estágio é por exemplo descrito em L Cooper e outros: "A multicenter 12-month evaluation of single-tooth implants restored 3 weeks after 1-stage surgery", The International Journal of Oral & Maxillofacial Implants, Volume 16, nº 2 (2001).

[003] O procedimento de dois estágios, que em alguns casos dentais ainda é preferível, geralmente envolve, em um primeiro estágio, colocação cirurgicamente de uma primeira parte de implante, tal como uma fixação dentária, no tecido ósseo, onde ele é deixado repousar não carregado e imóvel durante um período de cicatrização,

frequentemente de três meses ou mais, a fim de permitir o tecido ósseo desenvolver-se sobre a superfície de implante para permitir o implante estar bem ligado ao tecido ósseo, o corte no tecido macio cobrindo o sítio de implante sendo deixado cicatrizar sobre o implante. Em um segundo estágio, o tecido macio cobrindo o implante é aberto e partes de implante secundárias, tais como um reforço dentário e/ou uma restauração de dente, são ligadas à primeira parte de implante, tal como a referida fixação, formando a estrutura de implante final. Este procedimento é por exemplo descrito por Branemark e outros: "Osseointegrated Implants in the Treatment of the Edentulous Jaw, Experience from a 10-year period", Almquist & Wiksell International, Stockholm, Sweden.

[004] No entanto, o fato de que o implante não deve ser carregado durante o período de cicatrização quer dizer que as partes de implante secundárias podem não ser ligadas à primeira parte de implante e/ou usadas durante o período de cicatrização. Em vista do desconforto associado com isto, é desejável minimizar o período de tempo necessário para o primeiro estágio acima mencionado ou até desenvolver o procedimento de implantação inteiro em uma única operação, isto é, usar o procedimento de um estágio.

[005] Para alguns pacientes, poderia ser considerado melhor esperar pelo menos três meses antes de carregamento funcionalmente do implante, tanto para procedimentos de um quanto de dois estágios. No entanto, um uso alternativo do procedimento de um estágio é colocar o implante em atividade diretamente depois da implantação (carregamento imediato) ou algumas semanas depois da implantação (carregamento inicial). Estes procedimentos são, por exemplo, descritos por D M Esposito, pp 836-837, in "Titanium in Medicine, Material Science, Surface Science, Engineering, Biological Responses and Medical Application", Sphnger-Verlag (2001).

[006] É essencial que o implante estabeleça uma estabilidade suficiente e ligação entre implante e tecido ósseo para permitir o carregamento imediato ou inicial acima descrito do implante. Também será notado que um carregamento imediato ou inicial do implante pode ser benéfico à formação óssea.

[007] Alguns dos metais ou ligas, tais como titânio, zircônio, háfnio, tântalo, nióbio, ou ligas destes, que são usados para implantes ósseos são capazes de formação de uma ligação relativamente forte com o tecido ósseo, uma ligação que pode ser tão forte quanto o tecido ósseo de per si, algumas vezes até mais forte. O exemplo mais notável deste tipo de material de implante metálico é titânio e ligas de titânio cujas propriedades neste respeito foram conhecidas desde cerca de 1950. A ligação entre o metal e o tecido ósseo foi chamada "integração óssea" (Albrektsson T, Brånemark P I, Hansson H A, Lindström J, "Osseointegrated titanium implants. Requirements for ensuring a long-lasting, direct bone anchorage in man", Acta Orthop Scand, 52:155-170 (1981)).

[008] Pode ser notado que em contato com oxigênio, titânio, zircônio, háfnio, tântalo, nióbio e ligas deles são instantaneamente cobertas com um óxido natural. Este óxido natural em implantes de titânio principalmente consiste em dióxido de titânio(IV) (TiO_2) com quantidades menores de Ti_2O_3 , TiO e Ti_3O_4 .

[009] Ainda que a ligação entre o metal (oxidado), por exemplo, titânio, e o tecido ósseo possa ser comparativamente forte, é desejável realçar esta ligação.

[0010] Há, até esta data, diversos métodos para tratamento de implantes metálicos a fim de obter uma melhor fixação do implante, e desta forma integração óssea melhorada. Alguns destes envolvem alteração da morfologia do implante, por exemplo por criação de irregularidades na superfície de implante a fim de aumentar a aspereza de

superfície em comparação a uma superfície não tratada. Acredita-se que uma aspereza de superfície aumentada, que fornece uma área de contato e fixação maior entre o implante e o tecido ósseo, forneça uma melhor retenção e resistência mecânica entre implante e osso. É bem conhecido dentro da técnica que uma aspereza de superfície pode ser fornecida através de, por exemplo, vaporização de plasma, sopro ou cauterização ácida.

[0011] Além disso, é reconhecido que osteoblastos, isto é, células de formação óssea, sentem e reagem a múltiplos aspectos químicos e físicos da superfície fundamental. Formação de osso em uma superfície de implante requer a diferenciação de células precursoras em osteoblastos secretores para produzir matriz extracelular não mineralizada (ECM), e a subsequente calcificação desta matriz, tal como descrito em por exemplo Anselme K, "Osteoblast adhesion on biomaterials", *Biomaterials* 21 , 667-681 (2000).

[0012] Alteração das propriedades químicas da superfície de implante tem frequentemente sido usada para obtenção de uma melhor ligação do implante ao tecido ósseo. Diversos métodos envolvem a aplicação de uma camada de material cerâmico, tal como hidroxiapatita, na superfície de implante a fim de melhorar a ligação do implante ao osso uma vez que a hidroxiapatita é quimicamente relacionada ao osso. US 7.169.317 (Beaty) descreve um método para preparo da superfície de um implante ósseo que compreende a remoção do óxido natural da superfície de implante, cauterização ácida ou tratamento de outra forma da superfície de implante resultante para produzir uma aspereza de superfície substancialmente uniforme, e depósito de partículas discretas de um material de realce de crescimento ósseo tal como hidroxiapatita, minerais ósseos e proteínas morfogênicas ósseas neste. As etapas de cauterização e deposição são de preferência desempenhadas na ausência de oxigênio não reagido por uso de uma atmos-

fera inerte.

[0013] Uma desvantagem comum com revestimentos compreendendo hidroxiapatita é, no entanto, que eles podem ser frágeis e podem descamar ou quebrar da superfície de implante devido a uma ligação mais forte sendo formada entre o osso e revestimento do que entre o revestimento e o implante, que pode resultar em uma perda final do implante. Com respeito ao uso de revestimentos de proteína, há aspectos adicionais a considerar. Devido à natureza química de proteínas, uma superfície possuindo um revestimento de proteína pode requerer condições de esterilização e armazenagem específicas a fim de manter sua atividade biológica. Além disso, resposta de tecido hospedeiro (por exemplo, resposta imunológica) a biomoléculas tais como proteínas pode ser imprevisível. Outra desvantagem do método de US 7.169.317 é a exigência de uma superfície livre de óxido, considerando que trabalho em uma atmosfera inerte é inconveniente e requer equipamento especializado.

[0014] US 2007/01100890 e pedidos relacionados US 2007/0112353 e WO 2007/050938 (Berckmans III e outros) concentram-se na solução do problema de má aderência de um revestimento cerâmico ao implante e descrevem um método de depósito de discretas nanopartículas em uma superfície enrugada de implante por meio de um processo de exposição da superfície de implante a uma solução compreendendo solvente de 2-metoxietanol e nanocristais de hidroxiapatita (HA), por exemplo, na forma de um coloide. Os nanocristais de HA são depositados para formarem uma nanoestrutura que pretende promover a integração óssea do implante. No entanto, um aspecto negativo deste método é a formulação da composição contendo nanocristal requerendo solventes orgânicos, que pode ser indesejável devido ao risco de contaminação orgânica da superfície, e várias etapas de processamento usando equipamento avançado. A deposição é de-

sempenhada em temperatura ambiente, requerendo tempos de incubação de 1 a 4 horas.

[0015] A aspereza de uma superfície de implante foi constatada afetar proliferação celular e também a produção local de fatores de crescimento pelas células ao redor de um implante. Estudos in vitro de osteoblastos humanos mostraram que superfícies de aspereza de microescala aumentada resultaram em um número reduzido de células, proliferação celular inferior e produção de matriz aumentada, comparado a superfícies mais lisas (Martin J Y e outros, Proliferation, differentiation, and protein synthesis of human osteoblast-like cells (MG63) cultured on previously used titanium surfaces, Clin Oral Implants Res, Mar 7(1), 27-37, 1996). Ainda outros estudos mostraram que aspereza de superfície realça diferenciação celular, embora reduzindo proliferação celular (Kieswetter K, Schwartz Z, Hummert T W, Cochran D L, Simpson J, Dean D D, Boyan B D, "Surface roughness modulates the local production of growth factors and cytokines by osteoblast-like MG-63 cells", J Biomed Mater Res, Sep., 32(1), 55-63, 1996). Diferenciação celular aumentada implica uma taxa potencialmente melhorada de formação óssea.

[0016] Recentemente, a modulação de capacidades adesivas de células avançou de técnicas micro a nanopadronizantes. Acredita-se que função celular pode ser regulada por sinais físicos nanoestruturais através de estimulação de adesão focal mediada por integrina e sinalização intracelular em função celular dependente de ancoragem (Bershadsky A, Kozlov M, e Geiger B, "Adhesion-mediated mechanosensitivity: a time to experiment, e a time to theorize", Curr Opin Cell Biol, 18(5), 472-81 , 2006).

[0017] EP 1440669B1 e US 2004/0153154 A1 relacionado (Dinkelacker) descrevem um implante ósseo possuindo uma superfície que é remodelada para compreender uma microestrutura para ancoragem do

implante na área celular. A microestrutura, que é fornecida na forma de uma camada de cobertura aplicada em uma superfície previamente enrugada, compreende um arranjo de cúpulas arredondadas densamente acondicionadas separadas por lacunas arredondadas, as dimensões da microestrutura sendo aproximadamente da mesma ordem de magnitude quanto às dimensões das células. A camada de cobertura microestrutural pode ser aplicada, por exemplo, por borrifação. Além disso, uma nanoestrutura, também obtida por borrifação, compreendida de cúpulas arredondadas separadas por lacunas arredondadas é fornecida na microestrutura, em que as dimensões da nanoestrutura são aproximadamente da ordem de um decimal de magnitude menor do que as dimensões correspondentes da microestrutura. Novamente, no entanto, há problemas potenciais com a estabilidade da camada de cobertura e a integridade da ligação entre a camada de cobertura e o corpo do implante. Outra técnica para criação de uma aspereza de superfície desejável é descrita em EP 1 449 544 A1 (Wen e outros) que fornece um método para fornecimento de um implante ortopédico metálico com uma aspereza de superfície da escala de micrômetro ou nanômetro, enquanto mantendo a integridade estrutural do implante. Neste método, um implante possuindo elementos metálicos aderidos à superfície de implante, desta forma definindo uma geometria de superfície porosa, é cauterizado para produzir uma aspereza de superfície da escala de micrômetro ou nanômetro. Por exemplo, os elementos metálicos são contas metálicas possuindo um tamanho de cerca de 40 μm a vários mm. No entanto, este método é bastante trabalhoso e requer o uso de equipamento técnico avançado, quando os elementos metálicos são aplicados por uma técnica de revestimento seguida por sinterização para fundir os elementos à superfície de implante e um ao outro. Por conseguinte, o método é também caro.

[0018] Em resumo, ainda que haja hoje muitas técnicas existentes

para melhora da integração óssea de um implante, estes métodos geralmente sofrem de desvantagens a respeito de processabilidade, eficiência de custo e efeito biológico e estabilidade depois da implantação. Desta forma, há uma necessidade na técnica por melhoramento na produção de implantes os quais possuem propriedades que também além disso promovem integração óssea.

Sumário da invenção

[0019] Um objetivo da invenção é fornecer um componente biocompatível possuindo uma taxa desejada de ligação entre tecido ósseo e o componente na implantação deste em tecido ósseo, e formação de uma ligação mecanicamente forte com o referido tecido ósseo.

[0020] Outro objetivo da invenção é fornecer um método para produção de um tal componente biocompatível. O óxido passivado normalmente cobrindo titânio, zircônio, háfnio, tântalo, nióbio e ligas destes em um grande nível fornece a biocompatibilidade destes metais por prevenção de qualquer interação química entre o metal e tecido vivo. No entanto, por causa de defeitos pequenos na estrutura do óxido, a biocompatibilidade de componentes metálicos pode atualmente ser também aumentada. Os inventores constataram que por tratamento de um componente possuindo uma superfície de óxido metálico de ácido oxálico, uma estrutura de superfície modificada do componente é obtida, que possui propriedades melhoradas para implantação em osso vivo.

[0021] Desta forma, em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método para modificação de um componente biocompatível compreendendo as etapas de

a) fornecimento de um componente biocompatível pelo menos parcialmente coberto por óxido metálico; e

b) tratamento de pelo menos uma parte do referido componente, cuja parte é coberta pelo referido óxido metálico, com uma

composição aquosa compreendendo ácido oxálico, por meio do que um óxido metálico modificado é obtido.

[0022] O componente obtido pelo método inventivo possui uma topografia de superfície hierárquica compreendendo uma microestrutura e uma nanoestrutura primária sobreposta na referida microestrutura, que foi constatado aumentar a atividade de células de formação óssea aderida a este.

[0023] Estéticas adequadas a um aspecto cada vez mais importante de implantologia, os implantes dentais de titânio convencionais apresentam um obstáculo a uma solução estética perfeita, quando o lustre cinza metálico de uma superfície de óxido de titânio convencional pode ser visível por meio de uma gengiva de paciente. Vantajosamente, a superfície de óxido modificada obtida pelo método inventivo possui uma cor esbranquiçada, que é mais clara e mais fosca do que a cor cinza metálico da superfície do componente antes de tratamento de acordo com a invenção. A cor esbranquiçada é muito desejável para um componente dentário, quando um implante de aparência natural pode ser obtido. A cor esbranquiçada é melhor vista em um componente soprado. A cor alterada do componente pode também ser usada como uma indicação de que a etapa b foi concluída.

[0024] A concentração de ácido oxálico na composição da etapa b pode ser na faixa de 0,001 a 5 M, de preferência cerca de 1 M; e o tempo de tratamento da etapa b é na faixa de 10 a 60 minutos, de preferência na faixa de 20 a 40 minutos, e mais preferivelmente cerca de 30 minutos. A temperatura da composição da etapa b é tipicamente na faixa de cerca de 20°C a cerca de 100°C; de preferência na faixa de 60°C a 90°C; e mais preferivelmente cerca de 80°C.

[0025] Opcionalmente o método acima além disso compreende a etapa de

c) tratamento de pelo menos parte do referido óxido modifi-

cado com uma segunda composição aquosa compreendendo

i) pelo menos um material selecionado do grupo compreendendo flúor ionizado e cloro ionizado; e

ii) pelo menos um ácido.

[0026] Em particular, a etapa c deve ser desempenhada antes que um óxido passivado seja formado no referido óxido metálico modificado. Por execução da etapa c antes que o óxido modificado obtido na etapa b seja coberto por um óxido passivado, uma superfície possuindo uma nanoestrutura secundária uniformemente distribuída pode ser obtida, o que promove a integração óssea do componente. Desta forma, quando o componente é mantido em uma temperatura acima de 0°C, por exemplo, temperatura ambiente, em pressão atmosférica normal e em uma atmosfera contendo oxigênio, o intervalo entre a etapa b e etapa c é de preferência tão curto quanto possível para evitar a formação de óxido passivado na superfície do componente. Sob tais condições, a etapa c pode ser desempenhada dentro de 180 horas ou menos depois da conclusão da etapa b, por exemplo 72 horas, 36 horas, 24 horas ou 1 hora depois da etapa b. De preferência, a etapa c é desempenhada dentro de 30 minutos ou menos depois da conclusão da etapa b, e mais preferivelmente dentro de 10 ou minutos menos depois da conclusão da etapa b.

[0027] A segunda composição aquosa pode possuir um pH na faixa de 0,5 a 5, de preferência de 1 a 3, e mais preferivelmente cerca de 2; e a concentração de flúor e/ou cloro ionizado pode ser na faixa de cerca de 0,05 a 0,5 M, de preferência cerca de 0,1 M. O tempo de tratamento ativo da etapa c é na faixa de 10 segundos a 60 minutos, de preferência na faixa de 10 segundos a 3 minutos, e mais preferivelmente na faixa de 10 segundos a 50 segundos. A temperatura da composição da etapa c é tipicamente na faixa de 15 a 25°C; e de preferência na faixa de 18 a 23°C.

[0028] O método inventivo usa soluções aquosas apenas, desta forma evitando problemas relacionados a solventes orgânicos, tais como resíduos orgânicos restando na superfície do componente. A solução aquosa que é usada na etapa c de preferência compreende ácido fluorídrico.

[0029] O método também usa equipamento simples, é facilmente desempenhado e é robusto. Desta forma, o método de acordo com a invenção é eficiente quanto aos custos e adequado para aplicabilidade industrial. Além disso, o tempo de tratamento é vantajosamente curto.

[0030] Além disso, a integração óssea do componente pode ser realçada por inclusão de um material de realce de crescimento ósseo na superfície do componente. Esta superfície pode por exemplo ser alcançada por inclusão de íons de metal ou sal destes, cujos íons de metal podem ser selecionados do grupo consistindo em íons de titânio, íons de magnésio, íons de cálcio, íons de lítio, íons de estrôncio ou qualquer combinação destes, nas composições aquosas da etapa b e/ou etapa c. Em particular, os inventores constataram que íons de lítio ou estrôncio localmente administrados em tecido ósseo possuem um efeito local na formação óssea e massa óssea no referido tecido ósseo. Foi além disso constatado que um implante compreendendo um óxido de superfície contendo e/ou liberando lítio ou estrôncio ionizado fornece uma taxa melhorada de formação óssea em comparação a um implante compreendendo uma camada de óxido de superfície contendo, por exemplo, cálcio ou magnésio ionizado. Desta forma, a composição da etapa b e/ou a composição da etapa c pode compreender lítio e/ou estrôncio ou um sal deste. A fim de fornecer um substrato favorável para integração óssea, o componente biocompatível de preferência pelo menos parcialmente consiste em titânio ou uma liga de titânio. Por conseguinte, o referido óxido metálico de preferência compreende óxido de titânio. O óxido metálico pode consistir essencialmente em

um óxido de titânio ou uma combinação de óxidos de titânio. O óxido metálico pode ser óxido de titânio passivado.

[0031] A fim de fornecer o componente com uma aspereza de superfície inicial desejável ou características químicas desejáveis, o componente biocompatível pode ser submetido a um tratamento de superfície mecânico e/ou químico antes da etapa b. Um tratamento químico pode por exemplo compreender um processo de limpeza para remover substâncias indesejadas que podem negativamente afetar o resultado do método da invenção ou a biocompatibilidade do componente. Um tratamento de enrugamento, tal como sopragem, pode além disso realçar a integração óssea do componente e melhorar as propriedades biomecânicas deste.

[0032] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um componente que é obténível por um método tal como descrito acima.

[0033] Os inventores constataram que uma superfície possuindo uma topografia de superfície hierárquica compreendendo uma microestrutura e uma nanoestrutura primária sobreposta na referida microestrutura fornece uma superfície de implante que é melhorada a respeito de integração óssea e interação biomecânica com tecido ósseo. Desta forma, em outro aspecto, a invenção refere-se a um componente biocompatível, compreendendo um substrato possuindo uma superfície compreendendo

a) uma microestrutura compreendendo microdepressões separadas por patamares e/ou cristas; e

b) uma nanoestrutura primária sendo sobreposta na referida microestrutura, a referida nanoestrutura primária compreendendo depressões arranjadas em formação do tipo onda.

[0034] Os inventores constataram que a superfície acima promove diferenciação de osteoblasto e secreção de material precursor ósseo. A microestrutura fornece uma microaspereza fundamental compreen-

dendo depressões do tipo poro, parecendo-se com placas de cultura de células, que estimulam células a proliferarem-se e diferenciarem-se. Possivelmente, a topografia de superfície compreendendo a microestrutura e a nanoestrutura primária parece-se com a topologia de um sítio em osso vivo onde reabsorção óssea ocorreu. Acredita-se que a topografia de superfície do componente da invenção ajusta-se às expectativas de células de pré-osteoblasto presentes ao redor de um sítio de implante, e por imitação da superfície de osso natural preparada por osteoclastos para remodelação óssea, a atividade de osteoblasto pode ser rapidamente e fortemente induzida por um componente de acordo com a invenção. A microestrutura pode possuir um diâmetro de depressão na faixa de 0,5 a 15 μm , e de preferência de 1 a 10 μm ; e uma profundidade na faixa de 0,1 a 2,5 μm , e de preferência de 0,1 a 1 μm . A distância entre microdepressões adjacentes pode ser até 10 μm . As depressões da nanoestrutura primária possuem um diâmetro na faixa de 10 nm a 1 μm , de preferência na faixa de 10 nm a 600 nm, e mais preferivelmente na faixa de 10 nm a 500 nm. A profundidade pode ser na faixa de 10 nm a 300 nm, e é tipicamente na faixa de 30 a 150 nm. Além disso, o diâmetro de uma depressão individual da nanoestrutura primária tipicamente excede a profundidade da mesma depressão.

[0035] Tal como mencionado acima, a nanoestrutura primária é sobreposta na microestrutura primária. Além disso, o diâmetro e profundidade, respectivamente, de uma cada nanoestrutura primária é menor do que a dimensão correspondente de uma depressão individual da microestrutura. Desta forma, uma depressão individual da microestrutura tipicamente compreende múltiplas depressões da nanoestrutura primária. Além disso, um limite de uma depressão da nanoestrutura primária tipicamente constitui um limite de outra depressão da nanoestrutura primária.

[0036] Além disso, a superfície acima descrita pode além disso compreender uma nanoestrutura secundária compreendendo nanoelementos discretos sendo sobrepostos na referida nanoestrutura primária em um padrão uniformemente distribuído e possuindo a forma de projeções arredondadas. Os nanoelementos secundários, acredita-se, melhoram a ancoragem das células à superfície fundamental e também estimulam atividade celular.

[0037] A nanoestrutura secundária do componente biocompatível da invenção pode possuir um diâmetro de pico na faixa de 20 a 550 nm, de preferência de 20 a 150 nm; e uma altura de pico média de 5 a 200 nm, de preferência de 5 a 100 nm. A distância de pico a pico é tipicamente na faixa de 10 a 450 nm, e de preferência de 40 a 200 nm. A densidade de pico é tipicamente na faixa de 15 a 150 picos/ μm^2 , e de preferência de 50 a 130 picos/ μm^2 .

[0038] Em uma interface de tecido ósseo-implante ósseo, uma camada de tecido geralmente forma-se a qual contém uma quantidade reduzida de colágeno e minerais, e desta forma possui uma resistência diminuída comparado ao osso saudável normal. A espessura desta camada de tecido determina a resistência mecânica da interface de osso-implante (Albrektsson, T e outros, "Ultrastructural analysis of the interface zone of titanium and gold implants", *Advances in Biomaterials* 4, 167-177, 1982; Albrektsson, T e outros, "Interface analysis of titanium and zirconium bone implants", *Biomaterials* 6, 97-101, 1985; Albrektsson T, Hansson, H-A, "An ultrastructural characterization of the interface between bone and sputtered titanium or stainless steel surfaces", *Biomaterials* 7, 201-205, 1986; Hansson, H-A e outros, "Structural aspects of the interface between tissue and titanium implants", *Journal of Prosthetic Dentistry* 50, 108-113, 1983; Johansson, C e outros, "Ultrastructural differences of the interface zone between bone and Ti6Al4V or commercially pure titanium", *Journal of Biomedical Engi-*

neering 11 , 3-8, 1989; Johansson, C. e outros, "Qualitative, interfacial study between bone and tantalum, niobium or commercially pure titanium", Biomaterials 11 , 277-280, 1990; Sennerby, L e outros, "Structure of the bone-titanium interface in retrieved clinical oral implants", Clinical Oral Implants Research 2, 103-111 , 1991 ; Sennerby, L e outros, "Infrastructure of the bone-titanium interface in rabbits", Journal of Materials Science: Material in Medicine 3, 262-271 , 1992; Sennerby, L e outros, "Early tissue response to titanium implants inserted in rabbit cortical bone, Part II: Ultrastructural observations", Journal of Materials Science: Material in Medicine 4, 494-502, 1993). A topografia de superfície hierárquica compreendendo a microestrutura e a nanoestrutura primária fornece uma interação mecânica melhorada entre o componente e o tecido ósseo subsequentemente formado, que acredita-se resultar na formação de uma camada de tecido menos espessa de resistência reduzida. A nanoestrutura secundária além disso melhora a interação mecânica entre o componente biocompatível e o tecido ósseo circundante depois da implantação. Em consequência, o componente biocompatível da invenção fornece uma interface de tecido ósseo-implante de resistência de cisalhamento e tênsil melhorada.

[0039] Além disso, a fim de fornecer o componente com uma aspereza de superfície inicial desejada ou características químicas desejadas, o substrato pode ser submetido a um tratamento de superfície mecânico e/ou químico. Um tratamento químico pode por exemplo compreender um processo de limpeza. Um tratamento de enrugamento, tal como sopragem, pode fornecer uma estrutura de superfície em que os diâmetros e profundidades da microestrutura subsequentemente formada e os diâmetros da nanoestrutura primária são menos variáveis (isto é, possuindo valores de desvio padrão menores). A homogeneidade aumentada da superfície do componente da invenção pode além disso realçar a integração óssea do componente e melhorar as

propriedades biomecânicas deste.

[0040] O substrato de componente biocompatível tipicamente pelo menos parcialmente consiste em titânio ou uma liga de titânio. De preferência, o substrato consiste em titânio. Além disso, a nanoestrutura secundária pode compreender óxido metálico, de preferência óxido de titânio. A homogeneidade da superfície do componente, que pode consistir em óxido metálico apenas, é muito vantajosa a respeito da estabilidade de longa duração e integridade do componente depois da implantação. Adicionalmente, a estrutura de superfície do componente é estável com respeito a procedimentos de esterilização e armazenagem de prateleira.

[0041] A integração óssea do componente da invenção pode ser além disso realçada por inclusão de um material de realce de crescimento ósseo, na superfície do componente. Uma tal superfície pode por exemplo ser alcançada por inclusão de íons de metal, por exemplo aqueles selecionados do grupo consistindo em íons de titânio, íons de magnésio, íons de cálcio, íons de lítio, íons de estrôncio ou qualquer combinação destes na superfície. Em particular, os inventores constataram que íons de lítio ou estrôncio localmente administrados em tecido ósseo podem possuir um efeito local na formação óssea e massa óssea no referido tecido ósseo. Desta forma, a superfície do componente da invenção pode compreender lítio e/ou estrôncio ou um sal deste.

[0042] O componente biocompatível da invenção pode ser um componente dentário, por exemplo um implante, uma fixação, um reforço, ou combinações destes, tal como um implante de uma peça. O componente biocompatível pode também ser um componente ortopédico, tal como um componente de articulação de quadril pretendido para implantação no istmo do fêmur de um paciente.

[0043] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método para

implantação de um componente biocompatível no corpo humano ou animal compreendendo as etapas de

i) fornecimento de um componente biocompatível de acordo com a descrição acima; e

ii) implantação do referido componente biocompatível no corpo de um ser humano ou um animal.

[0044] Por exemplo, o componente pode ser implantado em uma área periodontal do corpo de um ser humano ou um animal.

Breve descrição dos desenhos

[0045] A figura 1 é uma ilustração esquemática definindo os parâmetros usados com respeito à microestrutura.

[0046] A figura 2 é uma ilustração esquemática definindo os parâmetros usados a respeito da nanoestrutura primária.

[0047] A figura 3 é uma ilustração esquemática definindo os parâmetros usados a respeito da nanoestrutura secundária.

[0048] A figura 4 é uma ilustração esquemática definindo os ângulos usados com respeito à microestrutura e à nanoestrutura primária, respectivamente.

[0049] A figura 5a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0050] A figura 5b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de acordo com a invenção, em que diâmetros da microestrutura são marcados.

[0051] A figura 6a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de acordo com a invenção, em que depressões da nanoestrutura primária são marcadas.

[0052] A figura 6b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de acordo com a invenção, em que diâmetros da nanoestrutura primária são marcados.

[0053] A figura 7 é uma imagem de microscopia de elétrons por

varredura de uma amostra de titânio submetida a uma técnica de sopragem convencional.

[0054] A figura 8 é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio soprada de acordo com a invenção.

[0055] A figura 9 é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0056] A figura 10 é uma imagem 3D de microscopia de força atômica de uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0057] A figura 11 é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio soprada de acordo com a invenção, em que elementos da microestrutura são marcados.

[0058] As figuras 12a-b são imagens de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de referência de titânio tratada em uma mistura de ácido fluorídrico e ácido oxálico.

[0059] A figura 12c é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio tratada em ácido fluorídrico e subsequentemente em ácido oxálico.

[0060] As figuras 13a-c são gráficos mostrando a distribuição de diâmetro, profundidade e distância de depressão de microestrutura entre depressões adjacentes, respectivamente, em uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0061] As figuras 14a-c são gráficos mostrando a distribuição de diâmetro, profundidade e distância de depressão de microestrutura entre microdepressões adjacentes, respectivamente, em uma amostra de titânio soprada de acordo com a invenção.

[0062] As figuras 15a-b são gráficos mostrando a distribuição de diâmetro e profundidade de depressão de nanoestrutura primária, respectivamente, em uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0063] As figuras 16a-b são gráficos mostrando a distribuição de

diâmetro e profundidade de depressão de nanoestrutura primária, respectivamente, em uma amostra de titânio soprada de acordo com a invenção.

[0064] As figuras 17a-c são gráficos mostrando a distribuição de diâmetro de pico, altura e distância de pico a pico de nanoestrutura secundária, respectivamente, em uma amostra de titânio de acordo com a invenção.

[0065] A figura 18 é um gráfico mostrando a proliferação de células cultivadas durante 7 dias em uma superfície de implante de titânio comercial e em superfícies de acordo com a invenção, respectivamente.

[0066] A figura 19 é um gráfico mostrando a produção de fosfatase alcalina depois de 7 dias de cultivo celular em uma superfície de implante de titânio comercial e em superfícies de acordo com a invenção, respectivamente.

[0067] A figura 20a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de células cultivadas durante 36 horas centralmente em uma superfície de implante comercial.

[0068] A figura 20b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de células cultivadas durante 36 horas em uma superfície de um componente de acordo com a invenção.

[0069] A figura 20c é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de células cultivadas durante 36 horas em uma superfície de um componente de acordo com a invenção.

[0070] A figura 21 é um gráfico mostrando a produção de prostaglandina E2 depois de 7 e 14 dias de cultivo celular em uma superfície de implante de titânio comercial e em superfícies de acordo com a invenção, respectivamente.

[0071] A figura 22 é um gráfico mostrando resultados de teste de torque de remoção para implantes de acordo com a invenção e um

implante de titânio comercial em um modelo de coelho.

[0072] As figuras 23a-b são imagens de seção de histologia de um implante de acordo com a invenção e um implante de titânio comercial, respectivamente, em um modelo de coelho, seis semanas depois da implantação.

[0073] As figuras 24a-b são imagens de seção de histologia de um implante de acordo com a invenção e um implante de titânio comercial, respectivamente, em um modelo de coelho, seis semanas depois da implantação.

[0074] A figura 25a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio de referência representando a superfície de um implante de titânio comercial.

[0075] A figura 25b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura da amostra mostrada na figura 25a depois de imersão em fluido corporal simulado (SBF).

[0076] A figura 26a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio tratada de acordo com a etapa b da invenção.

[0077] A figura 26b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura da amostra mostrada na figura 26a depois de imersão em fluido corporal simulado (SBF).

[0078] A figura 27a é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura de uma amostra de titânio tratada de acordo com as etapas b e c da invenção.

[0079] A figura 27b é uma imagem de microscopia de elétrons por varredura da amostra mostrada na figura 27a depois de imersão em fluido corporal simulado (SBF).

[0080] A figura 28 é um gráfico mostrando o sinal de titânio residual depois de formação de apatita de uma amostra de referência e de amostras tratadas de acordo com a invenção tal como medido através

de espectroscopia dispersiva de energia.

[0081] A figura 29 é um gráfico apresentando as relações de Ca/P calculadas depois de formação de apatita de uma amostra de referência e de amostras tratadas de acordo com a invenção.

Descrição detalhada da invenção

[0082] Tal como usado aqui, o termo "componente biocompatível" inclui dentro de seu escopo qualquer componente que pretende-se para contato de longa duração ou de curta duração com tecido vivo e que, no referido contato, não evoca reação biológica adversa significativa do tecido. Um exemplo de um componente biocompatível é um implante, tal como um implante dentário.

[0083] Tal como usado aqui, o termo "implante" inclui dentro de seu escopo qualquer dispositivo de que pelo menos uma parte pretende-se ser implantada no corpo de um animal vertebrado, em particular um mamífero, tal como um ser humano. Implantes podem ser usados para substituir anatomia e/ou restaurar qualquer função do corpo. Geralmente, um implante é composto de uma ou várias partes de implante. Por exemplo, um implante dentário geralmente compreende uma fixação dentária acoplada a partes de implante secundárias, tais como um reforço e/ou uma restauração de dente. No entanto, qualquer dispositivo, tal como uma fixação dentária, pretendido para implantação pode sozinho ser referido como um implante mesmo que outras partes devam ser conectadas a este.

[0084] Tal como usado aqui, o termo "óxido passivado (metálico)" refere-se a óxido naturalmente formado, também referido como óxido natural, que é estável, não desenvolve-se substancialmente mais espesso durante o tempo e que previne qualquer reação química substancial do substrato fundamental com um agente externo. Óxido de titânio passivado formado em cima de titânio em contato com oxigênio atmosférico geralmente possui uma espessura de 2 a 5 nm.

[0085] Tal como usado aqui, o termo "material de realce de crescimento ósseo" inclui dentro de seu escopo qualquer substância que seja capaz de promoção de formação óssea, (por exemplo, promoção de adesão, proliferação e diferenciação de osteoblastos ou pré-osteoblastos; promoção da produção de componentes de matriz óssea, secreção de componentes de matriz óssea, mineralização de matriz óssea; e inibição de atividade de osteoclasto), ou sozinha ou em combinação com outras substâncias.

[0086] Tal como usado aqui, o termo "microestrutura" refere-se a uma estrutura física de dimensões geralmente variando de 0,5 μm a 100 μm , e o termo "nanoestrutura" refere-se a uma estrutura física de dimensões geralmente variando de 0,1 nm a 500 nm.

[0087] O componente biocompatível da invenção pode ser um componente dentário, por exemplo um implante, uma fixação, um reforço, ou combinações destes, tal como um implante de uma peça. O componente biocompatível pode também ser um componente ortopédico, tal como um componente de articulação de quadril pretendido para implantação no istmo do fêmur de um paciente.

[0088] O componente biocompatível da invenção pode consistir em qualquer material adequado, tal como um metal, por exemplo, titânio ou uma liga deste, zircônio ou uma liga deste, háfnio ou uma liga deste, nióbio ou uma liga deste, tântalo ou uma liga deste, uma liga de cromo-vanádio ou qualquer combinação destes materiais, ou um não metal. O componente biocompatível pode ser fornecido com uma camada metálica, por exemplo uma camada de superfície metálica aplicada cobrindo um corpo não metálico ou um corpo parcialmente consistindo em um material não metálico. Exemplos de materiais não metálicos compreendem um material cerâmico, um de plástico e um de compósito.

[0089] O óxido metálico pode ser um óxido formado naturalmente

pelo ar, ou ele pode ser formado em qualquer tipo de tratamento antes do método de acordo com a invenção.

[0090] O componente biocompatível pode ser submetido a qualquer tipo de pré-tratamento a fim de criar uma superfície de substrato desejada para modificação adicional de acordo com o método inventivo. Por exemplo, o componente pode ser pré-tratado através de um tratamento mecânico, químico ou térmico, ou qualquer combinação destes, para obter uma composição ou aspereza de superfície inicial desejada. Um tratamento mecânico pode por exemplo compreender um processo de sopragem. Um tratamento químico pode por exemplo compreender um processo de limpeza ou desengorduramento.

[0091] Em um aspecto, a presente invenção refere-se a um método para modificação de um componente biocompatível.

[0092] De acordo com o método inventivo, pelo menos uma parte do componente biocompatível é submetida a tratamento com uma composição aquosa compreendendo ácido oxálico, por meio do que um óxido metálico modificado é obtido (referido como "etapa b"). Neste tratamento, o óxido metálico modificado é dissolvido e o substrato fundamental é cauterizado enquanto novo óxido é formado no componente biocompatível. Os processos de dissolução e reoxidação de óxido ocorrem simultaneamente.

[0093] A parte do componente biocompatível a ser tratada é pelo menos parcialmente coberta pelo referido óxido metálico. Nas modalidades da invenção, a etapa b é desempenhada por colocação do componente em uma solução aquosa de ácido oxálico em uma elevada temperatura sob agitação vigorosa durante um período de tempo. Alternativamente, apenas parte do componente pode ser imersa na composição, por exemplo, através de imersão. Uma parte do componente não pretendido ser tratado pode ser mascarada durante o tratamento.

[0094] O pH da composição da etapa b deve ser ácido, tal como pH 5 ou abaixo, pH 2 ou abaixo, ou pH 0,7 ou abaixo. De preferência, o pH é tão baixo quanto possível em vista de conveniência de processamento.

[0095] A composição aquosa compreendendo ácido oxálico pode ser uma solução aquosa compreendendo ácido oxálico em uma concentração na faixa de cerca de 0,001 a cerca de 5 M, por exemplo, uma solução de ácido oxálico em uma concentração dentro da faixa referida. De preferência, a concentração de ácido oxálico na composição é na faixa de 0,01 a 2 M, mais preferivelmente na faixa de 0,1 a 2 M e mais preferivelmente cerca de 1 M.

[0096] Para o propósito da etapa b, pelo menos uma parte do componente biocompatível pode ser imersa na composição compreendendo ácido oxálico durante um período de tempo na faixa de cerca de 5 a cerca de 60 minutos, por exemplo de 20 a 40 minutos. Tipicamente, a duração do tratamento da etapa b é cerca de 25 minutos ou cerca de 30 minutos. O tratamento da etapa b considera-se estar concluído no momento quando o componente é removido da composição aquosa compreendendo ácido oxálico.

[0097] A temperatura da composição aquosa pode ser na faixa de cerca de 20°C a cerca de 100°C. Tipicamente, a temperatura da composição aquosa compreendendo ácido oxálico pode ser na faixa de 60°C a 90°C, por exemplo cerca de 80°C.

[0098] Como um exemplo, o tratamento da etapa b pode ser desempenhado usando uma concentração de ácido oxálico de cerca de 1 M em uma temperatura de 80°C durante 30 minutos.

[0099] Quando um componente de titânio é usado, o óxido modificado obtido na etapa b é mais reativo do que óxido de titânio passivado formado no ar, e ele possui um conteúdo de água maior do que óxido de titânio passivado formado no ar. Possivelmente, o óxido de

titânio modificado da invenção é mais amorfo do que óxido de titânio passivado formado no ar ou formado em um pré-tratamento de limpeza química. A estrutura de superfície do óxido modificado obtido na etapa b compreende uma microestrutura e uma nanoestrutura primária dos quais exemplos são mostrados nas figuras 5 e 6, e que serão descritos em mais detalhe abaixo.

[00100] A superfície do componente biocompatível obtida na etapa b possui uma cor que é mais clara e duller do que a cor cinza metálico da superfície do componente antes de tratamento de acordo com o método da invenção. No entanto, há uma diferença na cor entre um componente de acordo com a invenção que foi pré-tratado através de sopragem, e um componente de acordo com a invenção que foi simplesmente trabalhado à máquina, o componente soprado possuindo uma cor mais branca do que o componente trabalhado à máquina. A cor alterada pode ser usada como uma indicação de que a etapa b foi concluída. No entanto, a cor alterada é mais claramente vista depois de 2 minutos de lavagem em um banho ultrassônico.

[00101] Em seguida à etapa b, pelo menos uma parte do óxido modificado pode ser submetida ao tratamento com uma segunda composição aquosa compreendendo pelo menos um material selecionado do grupo consistindo em flúor ionizado e cloro ionizado, e pelo menos um ácido (referido como "etapa c"). Na etapa c, parte do óxido metálico modificado formado na etapa b dissolve-se e subsequentemente precipita-se para formar uma nanoestrutura secundária compreendendo projeções arredondadas uniformemente distribuídas de óxido metálico que são sobrepostas na referida microestrutura e nanoestrutura primária. Alternativamente, qualquer outro composto que forma um complexo com o metal da dissolução de óxido metálico pode ser usado. Flúor e cloro são agentes de complexação de titânio conhecidos.

[00102] Quando o componente é mantido em uma temperatura de

pelo menos 0°C em pressão atmosférica normal e em uma atmosfera contendo oxigênio tal como ar, a etapa c deve ser desempenhada dentro de um período relativamente curto de tempo depois da conclusão da etapa b. A etapa b considera-se estar concluída assim que o componente é removido da composição aquosa da etapa b. Mais particularmente, a etapa c deve ser desempenhada antes que o óxido metálico modificado obtido na etapa b seja coberto por óxido passivado formado neste. O óxido passivado considera-se estar formado quando ele previne qualquer reação química substancial do material fundamental com um agente externo. A reatividade do óxido modificado obtido na etapa b é vital para obtenção de uma distribuição uniforme dos picos arredondados da nanoestrutura secundária. Acredita-se que durante o tratamento da etapa c, o ácido ataca o óxido modificado em uma multidão de sítios ativos para dissolver o óxido. O gás de hidrogênio gerado neste processo aumenta o pH localmente em cada sítio ativo. O pH localmente elevado induz óxido metálico a precipitar no sítio ativo, com a condição de que a composição aquosa tenha uma concentração suficientemente alta de material metálico. Dissolução de óxido de titânio modificado obtida na etapa b pode fornecer uma concentração de titânio suficientemente alta para o óxido de titânio precipitar-se. Como um óxido passivado forma-se gradualmente durante o tempo na presença de oxigênio, um intervalo de tempo mais curto entre a etapa b e etapa c melhorará o resultado final da etapa c quando o componente for mantido em uma temperatura de pelo menos 0°C, por exemplo, temperatura ambiente (15 a 25°C), em pressão atmosférica normal e em uma atmosfera contendo oxigênio. Desta forma, sob tais condições, o intervalo entre a etapa b e etapa c é de preferência mantido tão curto quanto possível. A etapa c pode ser desempenhada até dentro de 180 horas depois da conclusão da etapa b, por exemplo 72 horas, 36 horas, 24 horas ou 1 hora depois da etapa b. De preferência,

a etapa c é desempenhada dentro de 30 minutos ou menos depois da conclusão da etapa b, mais preferivelmente dentro de 10 minutos ou menos, e mais preferivelmente dentro de 3 minutos ou menos depois da conclusão da etapa b. No entanto, se o componente é mantido em uma atmosfera inerte ou de outra forma prevenido de formação de uma superfície de óxido passivado, o intervalo de tempo entre a etapa b e etapa c pode ser consideravelmente mais longo. Para evitar a formação de um óxido passivado, qualquer atmosfera possuindo uma quantidade reduzida de oxigênio reativo, comparado ao ar normal, pode ser usada. Por exemplo, em seguida à etapa b, o componente pode ser colocado em um gás inerte tal como nitrogênio, hélio, neônio, argônio, criptônio, xenônio ou radônio. Alternativamente, o componente pode ser colocado em uma atmosfera de pressão reduzida ou em vácuo. Alternativamente, o componente pode ser resfriado ou congelado. Qualquer combinação das estratégias acima para inibição parcialmente ou completamente da formação de um óxido passivado pode também ser usada. Por exemplo, o componente pode ser submetido à etapa b e subsequentemente congelado ou colocado em um gás inerte durante um período prolongado de tempo, e em seguida restaurado às condições normais (uma temperatura de pelo menos 0°C em pressão atmosférica normal) em uma atmosfera contendo oxigênio. Em tais casos, o tempo entre a etapa b e etapa c usado pelo componente sob as referidas condições normais em uma atmosfera contendo oxigênio deve ser 180 horas ou menos, por exemplo 72 horas ou menos, 36 horas ou menos, 24 horas ou menos, 1 hora ou menos, 30 minutos ou menos, 10 minutos ou menos, ou 3 minutos ou menos.

[00103] Em modalidades da invenção, a etapa c é desempenhada através de imersão do componente em uma solução aquosa de ácido fluorídrico. Alternativamente, apenas parte do componente pode ser imersa na composição, por exemplo, através de imersão. Uma parte

do componente não pretendida ser tratada pode ser mascarada durante o tratamento.

[00104] A composição aquosa compreende pelo menos um material selecionado do grupo consistindo em flúor ionizado e cloro ionizado, e pelo menos um ácido. A composição aquosa pode ser uma solução aquosa possuindo um pH na faixa de 0,5 a 5, de preferência de 1 a 3 M, e mais preferivelmente cerca de 2. A concentração de flúor e/ou cloro ionizado pode ser na faixa de cerca de 0,05 a 0,5 M. Por exemplo, a composição pode ser uma solução de ácido fluorídrico (HF) possuindo uma concentração dentro da referida faixa. De preferência, uma concentração de ácido fluorídrico na faixa de cerca de 0,1 a 0,3 M, e mais preferivelmente cerca de 0,1 M, é usada.

[00105] O tratamento da etapa c considera-se estar começando quando o ácido puder ser observado agir na superfície de substrato. Esta atividade pode ser detectada pela formação de gás de hidrogênio na superfície do componente, que geralmente ocorre depois de cerca de 20 a 30 segundos em temperatura ambiente. Desta forma, pelo termo "tratamento ativo" quer dizer tratamento que é desempenhado começando com a formação da primeira bolha de gás de hidrogênio. O tempo de tratamento ativo da etapa c é na faixa de 10 segundos a 60 minutos; tal como de 10 segundos a 3 minutos, de 10 segundos a 2 minutos, de 10 a 60 segundos, de 10 a 50 segundos, de 10 a 40 segundos, e de 10 a 30 segundos.

[00106] A etapa c pode ser desempenhada em temperatura ambiente. Tipicamente, a composição aquosa da etapa c pode possuir uma temperatura na faixa de 15 a 25°C, por exemplo, uma temperatura na faixa de 18 a 23°C.

[00107] Como um exemplo, o tratamento da etapa c pode ser desempenhado usando ácido fluorídrico em uma concentração de cerca de 0,1 M em temperatura ambiente durante um tempo de tratamento

ativo de 40 segundos.

[00108] Deve ser observado que o ajuste de qualquer um dos parâmetros tempo de tratamento, temperatura, pH e concentração pode requerer ajuste apropriado de qualquer outro dos referidos parâmetros dentro das faixas acima mencionadas a fim de obter um resultado aceitável.

[00109] Na etapa c, a estrutura de superfície hierárquica obtida na etapa b é geralmente mantida, ainda que suas estruturas mais finas possam ser parcialmente dissolvidas. A estrutura de superfície obtida depois da etapa c é mostrada nas figuras 8 e 9 e será descrita em mais detalhe abaixo. Em modalidades da invenção, óxido metálico originário da dissolução de óxido metálico modificado obtido na etapa b precipita-se para formar uma nanoestrutura secundária compreendendo picos arredondados uniformemente distribuídos no topo da microestrutura e a nanoestrutura primária. Em modalidades da invenção, os picos da nanoestrutura secundária desta forma consistem em óxido metálico. Compostos de metal solúveis podem também ser separadamente adicionados à composição aquosa da etapa c a fim de aumentar a concentração de metal da composição da etapa c.

[00110] Opcionalmente, as composições usadas na etapa b e etapa c podem, compreender um material de realce de crescimento ósseo. O material de realce de crescimento ósseo pode compreender íons de metal, tais como íons de titânio, íons de magnésio, íons de cálcio, íons de lítio e/ou íons de estrôncio, ou um sal destes. Estes íons podem ser separadamente adicionados à composição. Por exemplo, ou a composição da etapa b ou a composição da etapa c pode compreender quaisquer dos íons de metal acima. Alternativamente, ambas as composições podem compreender íons de metal. Quando ambas as composições compreendem íons de metal, elas podem compreender a mesma espécie ou diferentes espécies de íons de metal. Por incorpo-

ração dos íons de metal acima ou qualquer combinação destes, uma superfície modificada pode ser obtida compreendendo os referidos íons e/ou sal(is) destes, que possui propriedades químicas alteradas. Desta forma a biocompatibilidade do componente pode ser melhorada e a integração óssea do componente pode ser estimulada.

[00111] Em particular, os inventores constataram que íons de lítio ou estrôncio localmente administrados em tecido ósseo possuem um efeito local na formação óssea e massa óssea no referido tecido ósseo. Foi além disso constatado que um implante compreendendo uma superfície contendo e/ou liberando lítio ou estrôncio ionizado fornece uma taxa melhorada de formação óssea, e desta forma uma taxa melhorada de ligação entre tecido ósseo e o implante em comparação a um implante compreendendo um óxido de superfície contendo, por exemplo, cálcio ou magnésio ionizado. Desta forma, em modalidades da invenção, ambas as composições da etapa b e etapa c, ou a composição da etapa b apenas, compreendem(ende) lítio ou estrôncio ionizado ou uma combinação deste. Alternativamente, apenas a composição da etapa c compreende lítio ou estrôncio ionizado ou uma combinação deste.

[00112] Alternativamente, um material de realce de crescimento ósseo, tal como lítio ou estrôncio ionizado, pode ser aplicado na superfície do componente depois do desempenho da etapa b ou etapa c de acordo com a invenção.

[00113] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um componente biocompatível obtenível pelo método descrito acima, e a um método para implantação do componente biocompatível no corpo de um ser humano ou um animal. Por exemplo, o componente biocompatível pode ser implantado em uma área periodontal do corpo de um ser humano ou um animal.

[00114] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um componente

biocompatível possuindo uma estrutura de superfície hierárquica compreendendo uma microestrutura, uma nanoestrutura primária sobreposta na referida microestrutura e opcionalmente uma nanoestrutura secundária sobreposta na referida nanoestrutura primária.

[00115] Os termos "profundidade" (h_1), "diâmetro" (x_1) e "distância" (D_1) a respeito de um perfil da microestrutura são definidos na figura 1. A profundidade (h_1) de uma depressão é definida como a distância entre uma linha imaginária estabelecida entre dois picos adjacentes e a superfície intermediária em seu ponto mais baixo. Se nenhum pico bem-definido está presente, a linha imaginária é estabelecida entre aqueles pontos onde o perfil de superfície começa a desviar de um perfil de superfície essencialmente plana (um patamar). O diâmetro (x_1) de uma depressão e a distância (D_1) entre depressões adjacentes são as distâncias entre os referidos pontos adjacentes tal como definidos na figura 1. Na figura 1, uma nanoestrutura primária sobreposta é também esquematicamente fornecida na microestrutura. Os termos "profundidade" (h_2) e "diâmetro" (x_2) a respeito da nanoestrutura primária são correspondentemente definidos na figura 2.

[00116] Os termos "altura" (h_3), "diâmetro" (x_3) e "distância de pico a pico" a respeito da nanoestrutura secundária são definidos na figura 3. A altura de pico é definida como a distância entre uma linha imaginária estabelecida entre dois picos adjacentes e a superfície intermediária em seu ponto mais baixo. O diâmetro de pico (x_3) é medido entre aqueles pontos do pico onde o perfil de superfície começa a desviar de um perfil de superfície essencialmente plano.

[00117] Na figura 4, o ângulo α a respeito de um perfil da microestrutura e o ângulo β a respeito de um perfil da nanoestrutura primária são definidos. O ângulo α é definido como o ângulo entre duas linhas imaginárias, uma das quais representando o declive de uma parede de uma depressão da microestrutura no ponto onde o perfil de superfície

começa a desviar de um perfil de superfície essencialmente plano (P_{1a}), e uma das quais representando o declive de uma parede adjacente de uma depressão adjacente da microestrutura no ponto onde o perfil de superfície começa a desviar de um perfil de superfície essencialmente plano (P_{1b}). As referidas depressões mutuamente adjacentes podem desta forma ser separadas por um patamar. Por conseguinte, no caso onde duas depressões adjacentes são separadas por um pico, as linhas imaginárias representam as inclinações das paredes no referido pico. O ângulo β é definido como o ângulo entre duas linhas imaginárias representando o declive de uma parede de uma depressão da nanoestrutura primária em seu ponto de inflexão (P_{2a}) e o declive de uma parede adjacente de uma depressão adjacente da nanoestrutura primária em seu ponto de inflexão (P_{2b}), respectivamente. No caso onde duas depressões côncavas são separadas por um pico, o ponto de inflexão é desta forma localizado no referido pico.

[00118] A microestrutura e a nanoestrutura primária do componente inventivo são essencialmente obtidas na etapa b do método descrito acima. Tal como descrito acima, a etapa b fornece uma superfície de óxido modificada que é espessada, reativa, e possui uma cor branca ou esbranquiçada. A figura 5a é uma imagem de SEM de um componente depois da etapa b do método da invenção mostrando a referida microestrutura e a referida nanoestrutura primária. O componente foi pré-tratado através de sopragem. Tal como é visto nesta imagem, a microestrutura compreende depressões do tipo poro ou depressões de diferentes tamanhos. A figura 5b é uma imagem de SEM de um componente depois da etapa b de acordo com a invenção em que os diâmetros de algumas das depressões da microestrutura foram marcados.

[00119] As figuras 13 e 14 apresentam as distribuições de diâmetro de depressão, profundidade de depressão e distância entre depres-

sões mutuamente adjacentes da microestrutura. Por exemplo, uma depressão da microestrutura pode possuir um diâmetro x_1 na faixa de 0,5 a 15 μm , de preferência de 1 a 10 μm , e mais preferivelmente de 1 a 5 μm ; e uma profundidade h_1 na faixa de 0,1 a 2,5 μm , de preferência de 0,1 a 1 μm , e mais preferivelmente de 0,1 a 0,7 μm . Depressões adjacentes são tipicamente separadas por um patamar ou uma crista, que pode possuir um diâmetro de até 10 μm , de preferência até 5 μm , e mais preferivelmente até 3 μm . Desta forma, a distância D_1 entre depressões adjacentes pode ser até 10 μm , até 5 μm , ou até 3 μm . No entanto, como é frequentemente o caso com uma crista separadora, duas depressões adjacentes podem ser consideradas não estarem separadas por qualquer distância na totalidade.

[00120] Tal como visto na figura 5, a forma geral de uma depressão individual da microestrutura pode ser asperamente circular ou oval, ou ela pode ser irregular. A microestrutura pode também compreender rebaixos. Além disso, uma depressão de um diâmetro maior pode compreender uma ou várias depressões de um diâmetro menor.

[00121] A microestrutura pode possuir um ângulo α tal como definido acima e na figura 4 na faixa de 20° a 130°, de preferência de 30° a 120°, mais preferivelmente de 40° a 110°, e mais preferivelmente de 50° a 100°.

[00122] Na microestrutura acima descrita, uma nanoestrutura primária sobreposta é fornecida. A nanoestrutura primária pode ser vista na figura 5, e é além disso ilustrada na figura 6, em que elementos da nanoestrutura primária foram marcados. A nanoestrutura primária pode ser descrita como uma estrutura contínua do tipo onda. A nanoestrutura primária compreende uma multidão de depressões rasas nas paredes e fundos das depressões da microestrutura e nos patamares e/ou cristas separando as depressões da microestrutura. O diâmetro X_2 das depressões da nanoestrutura primária pode ser na faixa de 10

nm a 1 μ m, de preferência de 10 nm a 600 nm, e mais preferivelmente de 10 nm a 500 nm; e a profundidade h_2 das depressões da nanoestrutura primária pode ser na faixa de 10 a 300 nm, de preferência de 30 a 150 nm. Tipicamente as depressões são rasas, significando que o diâmetro de uma depressão excede a profundidade desta. As depressões da nanoestrutura primária possuem uma forma essencialmente circular ou oval. As figuras 15 e 16 apresentam as distribuições de diâmetro e profundidade das depressões da nanoestrutura primária.

[00123] As depressões da nanoestrutura primária podem possuir um limite ou borda distinta. No entanto, uma depressão da nanoestrutura primária pode também possuir uma parede que levanta-se do fundo da referida depressão e então suavemente passa na depressão seguinte sem formação de um limite distinto entre estas. Em qualquer um dos casos acima, no entanto, não há nenhuma distância definível separando o limite de uma depressão da nanoestrutura primária do limite de outra depressão. De preferência, as depressões são justapostas para formar um padrão do tipo onda possuindo um aspecto bastante regular. A nanoestrutura primária pode possuir um ângulo β tal como definido acima e na figura 4 na faixa de 80° a 160°, de preferência de 90° a 150°, mais preferivelmente de 100° a 140°, e mais preferivelmente de 110° a 130°.

[00124] Tal como mencionado acima, a nanoestrutura primária é sobreposta na microestrutura primária. Além disso, o diâmetro e profundidade, respectivamente, de cada nanoestrutura primária são menores do que a dimensão correspondente de uma depressão individual da microestrutura. Desta forma, uma depressão individual da microestrutura tipicamente compreende múltiplas depressões da nanoestrutura primária. Por exemplo, uma depressão da microestrutura pode compreender de cerca de 5 a cerca de 50 das referidas depressões. Além disso, uma parte de um limite de uma depressão da nanoestrutu-

ra primária tipicamente constitui uma parte de um limite de outra depressão da nanoestrutura primária.

[00125] A figura 8 e figura 9 são imagens de SEM de um componente modificado de acordo com a invenção. Na figura 8, a amostra foi pré-tratada através de sopragem, enquanto que na figura 9, a amostra foi simplesmente trabalhada à máquina. Nestas figuras, uma nanoestrutura secundária que é sobreposta na microestrutura e nanoestrutura primária acima mencionadas podem ser vistas. A figura 10 é uma imagem tirada através de microscopia de força atômica (AFM) além disso ilustrando a nanoestrutura secundária. Tal como é visto na figura 10, a nanoestrutura secundária compreende elementos de projeção discretos possuindo a forma de picos arredondados. Os nanopicos são densamente e uniformemente distribuídos na estrutura fundamental de superfície. Por exemplo, o número de picos por área unitária pode ser na faixa de 15 a 150 picos/ μm^2 , e de preferência de 50 a 130 picos/ μm^2 .

[00126] A figura 17 apresenta distribuições do diâmetro de pico, da altura de pico média e da distância de pico a pico da nanoestrutura secundária. Tipicamente, a altura de pico média h_3 da nanoestrutura secundária é na faixa de 5 a 200 nm, e de preferência de 5 a 100 nm. O diâmetro X_3 de um pico individual da nanoestrutura secundária tipicamente é na faixa de 20 a 550 nm, e de preferência de 20 a 150 nm. A distância de pico a pico D_3 tipicamente é na faixa de 10 a 450 nm, e de preferência de 40 a 200 nm. A figura 11 apresenta uma imagem de SEM de um componente compreendendo a microestrutura, da nanoestrutura primária e da nanoestrutura secundária, em que depressões da microestrutura foram marcadas.

[00127] Em modalidades da invenção, em que um componente da invenção foi submetido à sopragem antes do tratamento de ácido oxálico, uma estrutura de superfície superior existe em que a microestrutu-

ra é sobreposta. A estrutura de superfície de um componente da invenção pré-tratada através de sopragem tipicamente compreende grandes depressões possuindo um comprimento na faixa de 10 a 70 μm e uma profundidade na faixa de 3 a 20 μm . Tipicamente, as grandes depressões possuem uma forma geralmente oval. A distância entre depressões adjacentes pode ser na faixa de 1 a 20 μm . Sobreposto nesta grande estrutura de depressão está a microestrutura mencionada acima. Desta forma, os lados e fundos das grandes depressões e das superfícies entre as grandes depressões compreendem as depressões e os patamares e/ou cristas separadores da microestrutura acima mencionada. Uma imagem de SEM de uma superfície soprada convencional é apresentada na figura 7. Um pré-tratamento de sopragem afeta as dimensões da microestrutura subsequentemente formada, nanoestrutura primária e nanoestrutura secundária opcional. Em um componente de acordo com a invenção que foi submetido à sopragem, a microestrutura subsequentemente formada geralmente tinha dimensões um tanto maiores do que a microestrutura de um componente de acordo com a invenção que foi simplesmente trabalhada à máquina, e a nanoestrutura primária subsequentemente formada geralmente tinha dimensões um tanto menores do que a nanoestrutura primária de um componente de acordo com a invenção que foi simplesmente trabalhada à máquina. Adicionalmente, os diâmetros de tanto a microestrutura quanto a nanoestrutura primária, e as profundidades da microestrutura foram mais uniformes em um componente soprado, tal como é demonstrado pelos valores de desvio padrão mostrados na Tabela 1, do que os aspectos correspondentes de um componente trabalhado à máquina.

[00128] Em outro aspecto, a invenção refere-se a um método para implantação de um componente biocompatível no corpo humano ou animal. O método compreende a etapa de i) fornecimento de um com-

ponente biocompatível tal como descrito acima, e ii) implantação do componente no corpo de um ser humano ou um animal. Por exemplo, o componente biocompatível pode ser implantado em uma área periodontal do referido corpo de um ser humano ou um animal.

Exemplos

Exemplo 1 - Modificação de superfície

(i) Preparação de amostra

[00129] Amostras de titânio possuindo a forma de uma moeda (trabalhada à máquina e soprada, respectivamente), uma fixação (soprada) e um reforço (trabalhado à máquina) foram limpos por um tratamento químico convencional. As amostras foram imersas em uma solução aquosa a 1 M de ácido oxálico e deixadas em 80°C durante 30 minutos sob vigorosa agitação. Depois de 30 minutos, as amostras foram removidas da solução de ácido oxálico e enxaguadas em água seguido por enxágue em água em um banho ultrassônico durante 2 minutos. Aproximadamente 10 minutos depois do enxágue, as amostras foram imersas em solução aquosa a 0,1 M de ácido fluorídrico (HF) em temperatura ambiente e agitação até o início de dissolução ativa, seguido por um tempo de tratamento ativo adicional de 40 segundos. Em seguida, as amostras foram removidas da solução de HF e enxaguadas em água seguido por enxágue em água em um banho ultrassônico durante 5 minutos. As amostras foram secadas no ar em temperatura ambiente durante cerca de 60 minutos antes de esterilização.

(ii) Medições de topologia de superfície

[00130] Microscopia de elétrons por varredura (SEM) foi desempenhada usando ESEM XL 30 (FEI) nas amostras depois de enxágue em seguida à etapa b e depois de secagem em seguida à etapa c. Imagens estéreas usando ampliações entre 500x e 15000x foram tiradas e avaliadas pelo programa MeX 5.0 (Alicona). Nenhum filtro foi usado.

Profundidades e diâmetros das depressões da microestrutura e das depressões da nanoestrutura primária e distâncias entre depressões adjacentes da microestrutura foram determinados. Os resultados são apresentados nas figuras 13a-c (amostra trabalhada à máquina) e figuras 14a-c (amostra soprada) para a microestrutura primária e nas figuras 15 a-b (amostra trabalhada à máquina) e figuras 16 a-b (amostra soprada) para a nanoestrutura primária. Imagens de SEM tiradas depois da etapa b são apresentadas nas figuras 5a-b e 6a-b. Imagens de SEM tiradas depois de esterilização são apresentadas nas figuras 8, 9 e 11.

[00131] Microscopia de força atômica (AFM) TappingMode™ foi desempenhada usando um instrumento Nanoescopo IIIa (Digital Instruments). A nanoestrutura secundária de três amostras de acordo com a invenção (trabalhada à máquina) foram analisadas em dois pontos por amostra, cada ponto localizado aproximadamente a 1 mm da borda da amostra. A área de análise era 2 μm x 2 μm . Altura de picos, diâmetro de picos, distância de pico a pico e o número de picos/ μm^2 foram determinados. As referidas dimensões foram medidas em mm e convertidas a nm usando a escala fornecida nas plotagens de perfil obtidas. As distribuições de altura de pico, diâmetro de pico e distância de pico a pico, respectivamente, são apresentadas nas figuras 17a-c.

[00132] A Tabela 1 resume os valores máximo, mínimo e médio das dimensões determinados para a microestrutura e nanoestrutura primária para componentes soprados e trabalhados à máquina, respectivamente, determinados por SEM/MeX 5.0. Os valores máximo, mínimo e médio determinados para a nanoestrutura secundária de um componente trabalhado à máquina por AFM são também apresentados.

Tabela 1. Dimensões de estrutura de superfície para amostras sopradas e trabalhadas à máquina de acordo com a invenção.

		Amostra sopra- da	Amostra trabalhada à máquina
Microestrutura			
Diâmetro (x_1) (μm)	máx	6,8	9,83
	mín	0,9	3,74
	médio	2,97	2,24
	SD	1,26	1,59
Profundidade (h_1) (μm)	máx	2,1	1,27
	mín	0,1	0,01
	médio	0,55	0,34
	SD	0,45	0,25
Distância (D_1) (μm)	máx	3,3	7,99
	mín	0,4	0,0
	médio	1,60	1,54
	SD	0,87	1,44
Nanoestrutura primária			
Diâmetro (x_2) (nm)	máx	1130	890
	mín	9	231
	médio	353	506
	SD	256	186
Nanoestrutura primária			
Profundidade (h_2) (nm)	máx	220	295
	mín	9	33
	médio	74	117
	SD	46	48
Nanoestrutura secundária			
Diâmetro (x_3) (nm)	máx	n/a	253,7
	mín	n/a	14,9
	médio	n/a	32,4
	SD	n/a	22,9
Altura (x_3) (nm)	máx	n/a	129,4
	mín	n/a	3,0
	médio	n/a	32,4
	SD	n/a	22,9

		Amostra sopra- da	Amostra trabalhada à máquina
Distância de pico	máx	n/a	388,1
a pico (D ₃)	mín	n/a	29,9
(nm)	médio	n/a	128,4
	SD	n/a	54,9

Exemplo Comparativo 1a

[00133] As amostras de titânio sopradas (em forma de moeda) foram imersas em uma solução aquosa compreendendo ácido fluorídrico a 0,1 M e ácido oxálico a 1 M em temperatura ambiente e agitação durante 5, 15, 30 e 42 minutos, respectivamente. As amostras foram removidas da solução e enxaguadas em água seguido por enxágue em água em um banho ultrassônico durante 2 minutos. Depois de secagem das amostras, a topografia de superfície foi examinada por microscopia de elétrons por varredura (ESEM XL 30, FEI).

[00134] Como um resultado, 5 minutos do tratamento acima produziu amostras possuindo regiões parcialmente cauterizadas e elementos de projeção não uniformemente distribuídos. Amostras tiradas depois de 15 minutos exibiram uma estrutura de superfície cauterizada relativamente plana compreendendo esparsamente elementos de projeção. A superfície de amostras tiradas depois de 30 minutos tinha uma aparência listrada e pequenos elementos de projeção compreendidos e também algumas partículas não identificadas. Uma imagem de SEM de uma amostra secada tratada durante 5 minutos é apresentada na figura 12a, e uma imagem de SEM de uma amostra secada tratada durante 30 minutos é apresentada na figura 12b.

Exemplo Comparativo 1b

[00135] As amostras de titânio foram imersas em uma solução aquosa a 0,1 M de HF em temperatura ambiente e agitação até o início de dissolução ativa, seguido por um tempo de tratamento adicional de 40 s. Em seguida, as amostras foram removidas da solução de HF

e enxaguadas em água seguido por enxágue em água em um banho ultrassônico durante 5 minutos. Aproximadamente 10 minutos depois de enxágue, as amostras foram imersas em uma solução aquosa a 1 M de ácido oxálico e deixadas em 80°C durante 30 minutos sob vigorosa agitação. Depois de 30 minutos as amostras foram removidas da solução de ácido oxálico e enxaguadas em água seguido por enxágue em água em um banho ultrassônico durante 2 minutos. As amostras foram deixadas secar durante 1 hora em temperatura ambiente.

[00136] Uma imagem foi tirada de uma amostra secada por microscopia de elétrons por varredura (ESEM XL 30, FEI). O resultado é apresentado na figura 12c.

Exemplo 2 - proliferação e atividade celular

[00137] Proliferação celular e produção de fosfatase alcalina (ALP) e prostaglandina E2 (PGE2), respectivamente, foram investigadas quanto a células de osteoblasto humanas cultivadas in vitro em superfícies de titânio de acordo com a invenção em comparação a células cultivadas em uma superfície de implante comercial (OsseoSpeed™; Asta Tech AB, Sweden).

(i) Cultivo celular

[00138] MG-63 é uma linhagem celular humana convencionalmente usada para estudos in vitro de osteoblastos. Neste estudo, células de MG-63 (MG-63, ATCC No CRL-1427, U. S.) foram cultivadas em frascos de cultura de células Falcon de 300 ml (BD, WWR, Sweden) em Meio Essencial Mínimo de Dulbecco (D-MEM) (Gibco, UK) contendo soro de bezerro fetal a 5 % (FCS; Gibco, UK) e penicilina-estreptomicina a 1 % (PEST; Gibco, UK) de segunda passagem de uma ampola de células congeladas. Quando as células aderentes desenvolveram-se até a confluência, elas passaram usando Tripsina-EDTA a 0,05 % (Gibco, UK) para 3 passagens. Viabilidade celular foi alta (>98 %) como contado usando microscopia de luz.

(ii) Morfologia celular (SEM)

[00139] Três corpos de amostra de titânio β -esterelizados em forma de moeda, um dos quais tinha sido submetido à etapa b de acordo com a invenção, um dos quais tinha sido submetido à etapa b e etapa c de acordo com a invenção e um dos quais tinha uma superfície comercialmente disponível (OsseoSpeed™; Asta Tech AB, Sweden) foram cada um colocado em uma placa de 24 poços Falcon separada (BD, WWR, Sweden). A cada poço foi adicionado 1 ml de D-MEM (Gibco, UK) contendo FCS a 5 % (Gibco, UK) e PEST a 1 % (Gibco, UK) possuindo uma concentração celular de 20.000 células/ml. As placas foram incubadas em 37°C, CO₂ a 5 % e umidade a 100% durante 36 horas. Amostras foram fixadas usando glutaraldeído em 4°C, seguido por fixação de tetróxido de ósmio, desidratação e borrifação de ouro de acordo com um procedimento de preparação de amostra de SEM convencional. A morfologia celular foi investigada por SEM (ESEM XL 30, FEI). Imagens de SEM das células são mostradas na figura 20a (células cultivadas em uma superfície convencional), figura 20b (células cultivadas em um componente tratado de acordo com a etapa b da invenção) e na figura 20c (células cultivadas em um componente tratado de acordo com a etapa b e etapa c da invenção).

(iii) Avaliação de proliferação celular, atividade de ALP e atividade de PGE2

[00140] Três grupos (n=6) de corpos de amostra de titânio β -esterelizados em forma de moeda, um grupo tendo sido submetido à etapa b de acordo com a invenção ("Superfície inventiva 1"), um grupo tendo sido submetido à etapa b e etapa c de acordo com a invenção ("Superfície inventiva 2"), e um grupo possuindo uma superfície comercialmente disponível (OsseoSpeed™; Asta Tech AB, Sweden), foram cada um colocado em uma placa de 24 poços Falcon separada (BD, WWR, Sweden). A cada poço foi adicionado 1 ml de D-MEM

(Gibco, UK) contendo FCS a 5 % (Gibco, UK) e PEST a 1 % (Gibco, UK) e possuindo uma concentração celular de MG-63 de 20.000 células/ml. As placas foram incubadas em 37°C, CO₂ a 5 % e umidade a 100% durante 14 dias.

[00141] Depois de 7 dias de cultivo, uma amostra (50 µl) de cada poço foi analisada quanto a ALP exógena. Células aderentes foram analisadas quanto a ALP endógena por lise celular seguido por centrifugação e determinação de conteúdo de sobrenadante e ALP intracelular (ng/ml) usando Kit Colorimétrico de Ensaio de Fosfatase Alcalina SenzoLyte™ pNPP (BioSite, Sweden) de acordo com as instruções do fabricante. Depois de 7 dias, as amostras submetidas tanto à etapa b quanto à etapa c de acordo com a invenção (Superfície inventiva 2) tinham induzido uma produção acentuadamente elevada de ALP por célula do que as amostras de referência (OsseoSpeed™). Os resultados são apresentados na figura 19.

[00142] Depois de 7 e 14 dias de cultivo, respectivamente, o número total de células/poço foi determinado usando NucleoCassette, NucleoCounter (ChemoMetec A/S Denmark) de acordo com as instruções do fabricante. Os resultados são apresentados na figura 18.

[00143] Depois de 7 e 14 dias de cultivo, respectivamente, 300 µl de sobrenadante de cada poço foram usados para determinação de PGE2 usando kit de ELISA R&D Systems PGE2 Immunoassay (R&D Systems, UK) de acordo com as instruções do fabricante. Depois de 7 dias de cultivo, a produção de PGE2 foi levemente inferior nas amostras de acordo com a invenção comparado à referência. Depois de 14 dias, no entanto, ambos os grupos de amostras de acordo com a invenção tinham induzido uma produção acentuadamente elevada de PGE2 por célula do que as amostras de referência. Os resultados depois de 7 e 14 dias de cultivo, respectivamente, são apresentados na figura 21.

[00144] Em resumo, foi constatado que as amostras de acordo com a invenção induziram uma densidade celular inferior e um número inferior de células aderentes comparado a superfícies de referência. No entanto, entre as células cultivadas nas superfícies de acordo com a invenção, um número elevado de células eram proliferativas comparado a células cultivadas nas superfícies de referência. Células cultivadas nas superfícies de acordo com a invenção eram também menos apoptóticas, mais alongadas e tinham muitas projeções pequenas indicando atividade, como é visto nas figuras 20a-c.

[00145] Células cultivadas em ambas as superfícies de acordo com a invenção exibiram uma produção de PGE2 significativamente aumentada depois de 14 dias de cultivo comparado àquelas de células cultivadas em uma superfície convencional. Além disso, células cultivadas em uma superfície de acordo com a invenção compreendendo uma nanoestrutura secundária tinham uma atividade de ALP acentuadamente maior do que células cultivadas em uma superfície convencional. Um aumento na atividade de ALP e/ou PGE2 está relacionado a uma atividade de osteoblasto aumentada, atividade de osteoclasto reduzida e uma mineralização acelerada da ECM. Desta forma, em conclusão, a invenção fornece um componente biocompatível que é melhorado a respeito de taxa de formação óssea e integração óssea.

Exemplo 3 – Implantação

[00146] A integração de implantes de acordo com a invenção foi testada em um modelo de coelho. O objetivo era estudar qualitativamente e quantitativamente a resposta de tecido ósseo in vivo a duas modificações de superfície de implante de acordo com a invenção comparado à resposta a implantes de referência comercialmente disponíveis.

(i) Implantes para estudo de torque de remoção

[00147] Fixações de torque de titânio (desenho de torque de remo-

ção de cabeça quadrada, 3,5 x 8,2 mm) preparadas através de imersão em ácido oxálico e subsequentemente em HF tal como descrito no Exemplo 1 (isto é, inclusão de etapas b e c) foram usadas (referido como Implante de teste 2). Também, fixações de torque (3,5 x 8,2 mm) foram usadas as quais foram preparadas através de imersão em ácido oxálico de acordo com Exemplo 1 (isto é, etapa c foi omitida) (referido como Implante de teste 1). Além disso, fixações de torque (3,5 x 8,2 mm) representando o implante oral OsseoSpeed™ comercialmente disponível foram usadas como fixações de referência.

(ii) Implantes para estudo histológico e histomorfométrico

[00148] Fixações de desenho humano de implantes orais (3,5 x 8 mm) preparadas tal como descrito no Exemplo 1 acima foram usadas (Implante de teste 2). Também, fixações foram usadas (3,5 x 8 mm) as quais foram preparadas tal como descrito no Exemplo 1, exceto que o tratamento de HF (isto é, etapa c) foi omitido (Implante de teste 1). Além disso, fixações (3,5 x 8 mm) representando o implante oral OsseoSpeed™ comercialmente disponível foram usadas como fixações de referência.

(iii) Inserção de implante

[00149] Doze coelhos brancos da Nova Zelândia machos maduros foram escalados para cirurgia. Um coelho morreu durante anestesia inicial (#8). A cirurgia não era notável. Drenagem de baixa velocidade (1500 rpg para drenagem dos buracos e 20 rpm para inserção de implante) foi feita com contínuo resfriamento de NaCl.

[00150] Um implante (desenho humano de implante oral; 3,5 x 8 mm) foi inserido em cada região côndilo do fêmur e 3 implantes (desenho de torque de remoção de cabeça quadrada; 3,5 x 8,2 mm) foram inseridos em cada tibia tuberositas. Os implantes de fêmur foram escalados para análise histomorfométrica e os implantes de tibia para testes de torque de remoção.

(iv) Testes de torque de remoção

[00151] Depois de seis semanas, o estudo foi concluído e os coelhos foram sacrificados. Os implantes e tecido circundante foram examinados. Os implantes de tibia foram fáceis de localizar e a totalidade deles mostrou sinais de supercrescimento de tecido ósseo periosteal. O teste biomecânico da interface de implante-osso foi desempenhado com o teste de torque de remoção (RTQ). O instrumento de RTQ (Detektor AB, Göteborg, Sweden) é um equipamento eletrônico envolvendo um transdutor de gauge de cepa usado para teste da estabilidade de implante (o pico perdendo torque em Ncm) no leito ósseo e pode desta forma ser considerado como um teste tridimensional refletindo asperamente a resistência de cisalhamento interfacial entre tecido ósseo e o implante (Johansson C. B., Albrektsson T., Clin Oral implants Res 1991 ; 2:24- 9). Um torque de aumento linear foi aplicado no mesmo eixo do implante até que falha de integração foi obtida, e o valor de pico foi notado. Os implantes inseridos em fêmur mais frequentemente revelaram uma "cobertura completa" da cabeça do implante com tecido ósseo. Os implantes de fêmur foram imersos em solução fixadora e além disso processados para investigações histológicas e histomorfométricas.

[00152] Os valores médios de Implantes de teste 1, Implantes de teste 2 e implantes de referência para testes de torque de remoção são apresentados na figura 22. Comparações de todos os Implantes de teste 1, Implantes de teste 2 e implantes de referência revelaram um melhoramento de 25 % em valores de torque de remoção para Implantes de teste 2 comparado aos implantes de referência. Esta diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$; Student T-test). Além do mais, os resultados sugeriram que os valores de torque de remoção de Implantes de teste 1 eram iguais a ou maiores do que aqueles dos implantes de referência.

(v) Avaliação histológica

[00153] Depois de seis semanas, o estudo foi concluído e os coelhos foram sacrificados. Amostras selecionadas do sítio de implante de fêmur incluindo tecido ósseo e implante de coelhos #1 e #5 foram histomorfometricamente avaliadas em termos de contato de osso a implante (BIC) e área óssea dentro dos fios internos (área interna, ia) e nas correspondentes imagens refletidas (mi) em várias regiões ao redor dos implantes recuperados de fêmur.

[00154] Valores médios para BIC e área óssea de diferentes regiões do implante assim como um valor médio total para BIC e área óssea para cada implante são relatados nas Tabelas 2 e 3 abaixo. As seguintes regiões de implante foram avaliadas:

(a) microfios;

(b) macrofios;

(c) junto com os lados apicais (sem fios) na cavidade de medula; e

(d) no fundo apical do implante (esta região é relatada para contato de implante ósseo apenas)

Tabela 2. Valores médios para contato de implante ósseo (BIC) (% de contato total)

Amostra	Microfios	Macrofios	Lados apicais	Valor médio	Fundo apical	Valor médio total incl. fundo
Coelho # 1 Implante de teste 2	14	30	15	20	30	22
Coelho # 1 Referência	5	3	10	6	9	7
Coelho # 5 Implante de teste 1	15	7,5	23	15	7	13

Amostra	Microfios	Macrofios	Lados apicais	Valor médio	Fundo apical	Valor médio total incl. fundo
Coelho # 5 Referência	14	19	15	16	21	17

Tabela 3. Valores médios de área óssea (% de área total)

Amostra	Microfios (ia/mi)	Macrofios (ia/mi)	Lados apicais (ia/mi)	Valor médio (ia/mi)
Coelho # 1 Implante de teste 2	29 / 35	29 / 31	69 / 43	42 / 36
Coelho # 1 Referência	13 / 26	10 / 8	29 / 10	17 / 15
Coelho # 5 Implante de teste 1	34 / 45	9 / 6	48 / 4	30 / 18
Coelho # 5 Referência	36 / 35	25 / 17	6 / 10	22 / 31

i a = área interna, m i = imagem refletida

[00155] Para coelho #5, implante de referência, a seção foi acidentalmente feita por meio do corte presente em todos os implantes. Para esta amostra, a distância de contato de fundo calculado foi com base em uma aproximação da distância total deste de coelho #3, Implante de teste 1 (figura 24a).

[00156] Tal como pode ser visto em Tabelas 2 e 3, Implante de teste 2 mostrou contato de implante ósseo elevado e uma área óssea maior nos fios comparado à superfície de referência. Implante de teste 1 mostrou contato de implante ósseo quase igual comparado à superfície de referência. Também, uma área óssea interna maior nos fios comparado àquela do implante de referência foi observada (Tabela 2).

[00157] Imagens de seções de histologia qualitativamente mostrando formação óssea são apresentadas nas figuras 23-24, em que figura 23a representa coelho #1 , Implante de teste 2;

figura 23b representa coelho #1 , implante de referência;
figura 24a representa coelho #5, Implante de teste 1 ; e
figura 24b representa coelho #5, implante de referência.

[00158] Quase todas as amostras revelaram mais osso recentemente formado do que osso antigo em relação íntima ao implante na região de microfio superior. O tecido ósseo observado nos macrofios, nos lados sem fios do implante na cavidade de medula e na camada de fundo apical foram também recentemente formados.

[00159] Em coelho #1, uma grande quantidade de formação óssea contínua ao redor de Implante de teste 2 foi observada comparado ao implante de referência. Uniões osteoides com bordas de osteoblasto de várias formas dos osteoblastos, foram frequentemente observadas (figuras 23a, b).

[00160] Em coelho #5, uma grande quantidade de formação óssea contínua ao redor de Implante de teste 1 comparado ao implante de referência foi observada. Osteoblastos foram frequentemente observados no entanto não tão pronunciados quanto ao redor de Implante de teste 2 de coelho #1 (figuras 24a, b).

[00161] As superfícies de implante estavam em conexão íntima às células de gordura da cavidade de medula independente de superfície de implante, indicando um grau alto de biocompatibilidade de todas as superfícies com as células de medula óssea sensíveis.

Exemplo 4 - Formação de apatita in vitro

[00162] Um modelo in vitro convencional para estudo de formação óssea é a imersão de biomateriais em fluidos corporais simulados (SBFs). SBFs são soluções possuindo concentrações de íon aproximadamente iguais àquelas de plasma sanguíneo humano (Kokubo T., Kushitani H., Sakka S., Kitsugi T., Yamamuro T., J Biomed Mater Res 1990; 24: 721-734; Oyane A., Kim H. K., Furuya T., Kokubo T., Miyazaki T., Nakamura T., J Biomed Mater Res 2003; 65A, 188-195). De-

pendendo da capacidade de nucleação do biomaterial, fosfatos de cálcio do tipo ósseo precipitarão em sua superfície. Uma correlação quantitativa de formação de apatita em SBF com bioatividade óssea in vivo foi relatada (Kokubo T., Takadama H., Biomaterials 2006; 27: 2907-2915). Hoje, o modelo in vitro de SBF é frequentemente usado e é descrito pelo padrão internacional ISO 23317:2007E.

(i) Imersão de SBF

[00163] Um SBF revisado (Oyane A. e outros, J Biomed Mater Res 2003; 65A, 188- 195) possuindo uma concentração de eletrólito muito similar àquela de plasma humano (Vander A. J., Sherman J. H., Luciano D. S., "Human physiology The mechanisms of body function", 5th ed. McGraw-Hill Publishing Company, New York, 1990: 349-400) foi selecionado. O SBF foi preparado por dissolução de 10,806 g de NaCl, 1,480 g de NaHCO₃, 4,092 g de Na₂CO₃, 0,450 g de KCl, 0,460 g de K₂HPO₄-3H₂O, 0,622 g de MgCl₂-6H₂O, 23,856 g de ácido 2-(4-(2-hidroxietil)-1-piperazinil)etanossulfônico (HEPES), 0,776 g de CaCl₂, e 0,144 g de Na₂SO₄ em 2000 ml de água desionizada. HEPES foi dissolvido em 200 ml de água desionizada antes de ser adicionado à solução. O pH final foi ajustado a 7,40 em 37°C com NaOH a 1,0 M. Todos os produtos químicos foram obtidos de Merck (Sweden), exceto para NaCl e Na₂SO₄ que foram obtidos de Fluka (Sweden).

[00164] Três grupos de amostras de titânio β-esterilizadas em forma de moeda, um grupo tendo sido submetido à etapa b de acordo com a invenção (referido como Superfície inventiva 1), um grupo tendo sido submetido à etapa b e etapa c de acordo com a invenção (Superfície inventiva 2), e um grupo de referência representando uma superfície comercialmente disponível (OsseoSpeed™; Astra Tech AB, Sweden), foram imersos em 37 ml de SBF em frascos de poliestireno de 50 ml separados e selados (VWR, Sweden) em 37 °C. As amostras foram montadas pendurando-as na tampa dos frascos, deixando o lado da

moeda a ser analisado ser orientado para baixo sem ser contatado por quaisquer outros objetos. Depois de três dias, a imersão de SBF foi interrompida e as amostras foram completamente enxaguadas com água desionizada para remover qualquer material de fosfato de cálcio ligeiramente ligado. As amostras foram em seguida secadas em temperatura ambiente em uma bancada de fluxo de ar laminar. Três amostras de cada grupo não foram imersas em SBF, desta forma servindo como controles.

(ii) Morfologia de apatita formada (SEM)

[00165] Análises de possível formação de apatita foram desempenhadas usando um microscópio de elétrons por varredura ambiental (ESEM, XL 30, FEI). Imagens de SEM das estruturas de superfícies antes de imersão de SBF são apresentadas nas figuras 25a (referência), 26a (Superfície inventiva 1) e 27a (Superfície inventiva 2). Quando as estruturas de superfícies depois de imersão de SBF foram estudadas, foi concluído que uma camada fina de fosfato de cálcio foi formada em todos os grupos de amostras; Referência (figura 25b), Superfície inventiva 1 (figura 26b) e Superfície inventiva 2 (figura 27b).

(iii) Avaliação química de apatita formada (EDS)

[00166] Espectroscopia dispersiva de energia (EDS, Apollo 40, EDAX) foi usada para análise química de amostras antes e depois de formação de apatita. Por análise do sinal de titânio, o grau de cobertura das amostras por fosfatos de cálcio pode ser avaliado indiretamente. A Superfície inventiva 2 mostrou a maior diminuição no sinal de titânio (figura 28) depois de imersão de SBF, desta forma indicando a formação de apatita mais extensiva entre os grupos de amostras investigados.

[00167] EDS foi também usada para cálculo da relação de Ca/P a fim de estimar a relativa prevalência de fosfatos de cálcio amorfos e cristalinos. As relações de Ca/P são apresentadas na figura 29. As re-

lações de Ca/P resultantes indicam um elevado grau de cristalinidade de apatita formada na Superfície inventiva 1 e Superfície inventiva 2 do que na superfície de referência. As relações atômicas de Ca/P estequiométricas de fosfato de tricálcio ($\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$), e hidroxiapatita ($\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$) são 1,5, e 1,67, respectivamente.

[00168] Em resumo, formação de apatita precoce foi encontrada em todos os grupos de amostras, Superfície inventiva 2 mostrando o grau mais alto de cobertura de apatita, tal como concluído pelo sinal de titânio (figura 28).

REIVINDICAÇÕES

1. Método para modificação de um componente biocompatível compreendendo as etapas de

a) fornecimento de um componente biocompatível pelo menos parcialmente coberto por óxido metálico; e

b) tratamento de pelo menos uma parte do referido componente, cuja parte é coberta pelo referido óxido metálico, com uma composição aquosa compreendendo ácido oxálico; por meio do que um óxido metálico modificado é obtido;

caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

c) tratamento de pelo menos parte do referido óxido metálico modificado com uma segunda composição aquosa compreendendo:

i) pelo menos um material selecionado do grupo compreendendo flúor ionizado e cloro ionizado; e

ii) pelo menos um ácido.

2. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a composição da etapa b possui uma concentração de ácido oxálico na faixa de 0,001 a 5 M, de preferência cerca de 1 M; e o tratamento da etapa b é desempenhado durante um tempo de tratamento na faixa de 10 a 60 minutos, e de preferência na faixa de 20 a 40 minutos.

3. Método de acordo com a reivindicação 2, **caracterizado** pelo fato de que o referido tempo de tratamento é na faixa de 20 a 30 minutos, e mais preferivelmente cerca de 25 minutos.

4. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que a composição da etapa b possui uma temperatura na faixa de cerca de 20°C a cerca de 100°C; de preferência na faixa de 60°C a 90°C; e mais preferivelmente cerca de 80°C.

5. Método de acordo com a reivindicação 1, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada antes que um óxido passivado seja formado no referido óxido metálico modificado.

6. Método de acordo com a reivindicação 1 ou 5, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada dentro de 180 horas ou menos depois da conclusão da etapa b, contada como o tempo em que o referido componente é mantido em 0°C ou acima e em pressão atmosférica normal em uma atmosfera contendo oxigênio.

7. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada dentro de 72 horas ou menos depois da conclusão da etapa b.

8. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada dentro de 24 horas ou menos depois da conclusão da etapa b.

9. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada dentro de 1 hora ou menos depois da conclusão da etapa b.

10. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 6, **caracterizado** pelo fato de que a etapa c é desempenhada dentro de 10 minutos ou menos depois da conclusão da etapa b.

11. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 10, **caracterizado** pelo fato de que a referida segunda composição aquosa compreende ácido fluorídrico.

12. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 11, **caracterizado** pelo fato de que a referida segunda composição aquosa possui um pH na faixa de 0,5 a 5, de preferência na faixa de 1 a 3, e mais preferivelmente cerca de 2; uma concentração do referido pelo menos um material selecionado do grupo compreendendo flúor ionizado e cloro ionizado na faixa de 0,02 a 0,5 M, de preferência na faixa de 0,05 a 0,3 M, e mais preferivelmente cerca de 0,1

M; e o tratamento da etapa c é desempenhado durante um tempo de tratamento ativo na faixa de 10 segundos a 3 minutos, e mais preferivelmente na faixa de 10 segundos a 50 segundos.

13. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, **caracterizado** pelo fato de que a referida segunda composição aquosa possui uma temperatura na faixa de 15 a 25°C; e de preferência na faixa de 18 a 23°C.

14. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que a referida composição aquosa da etapa b compreende um material de realce de crescimento ósseo.

15. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 14, **caracterizado** pelo fato de que a referida segunda composição aquosa compreende um material de realce de crescimento ósseo.

16. Método de acordo com a reivindicação 14 ou 15, **caracterizado** pelo fato de que o referido material de realce de crescimento ósseo compreende íons de metal ou sal destes.

17. Método de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que os referidos íons de metal compreendem íons selecionados do grupo consistindo em íons de titânio, íons de magnésio, íons de cálcio, íons de lítio, íons de estrôncio ou qualquer combinação destes.

18. Método de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que os referidos íons de metal compreendem íons de lítio.

19. Método de acordo com a reivindicação 16, **caracterizado** pelo fato de que os referidos íons de metal compreendem íons de estrôncio.

20. Método de acordo com qualquer uma das reivindica-

ções precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente pelo menos parcialmente consiste em titânio ou uma liga de titânio.

21. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido óxido metálico compreende óxido de titânio.

22. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido óxido metálico consiste essencialmente em um óxido de titânio ou uma combinação de óxidos de titânio.

23. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido óxido metálico compreende óxido de titânio passivado.

24. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente antes da etapa b é submetido a um tratamento de superfície mecânico.

25. Método de acordo com a reivindicação 24, **caracterizado** pelo fato de que o referido tratamento de superfície mecânico compreende sopragem.

26. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente antes da etapa b é submetido a um tratamento químico de superfície.

27. Método de acordo com a reivindicação 26, **caracterizado** pelo fato de que o referido tratamento químico de superfície compreende um tratamento de desengorduramento ou de limpeza.

28. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações precedentes, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente biocompatível é um componente dentário selecionado do grupo

consistindo em um implante, uma fixação, um reforço, um implante de uma peça, ou combinações destes.

29. Método de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 27, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente biocompatível é um componente ortopédico.

30. Componente biocompatível, compreendendo um substrato possuindo uma superfície compreendendo

a) uma microestrutura compreendendo depressões separadas por patamares e/ou cristas; e

b) uma nanoestrutura primária sendo sobreposta na referida microestrutura, a referida nanoestrutura primária compreendendo depressões arranjadas em uma formação do tipo onda;

caracterizado pelo fato de que compreende ainda:

um nanoestrutura secundária sobreposta na nanoestrutura primária em que a nanoestrutura secundária compreende ou consiste em óxido metálico, preferencialmente óxido de titânio.

31. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 30, **caracterizado** pelo fato de que a referida microestrutura possui um diâmetro de depressão na faixa de 0,5 a 15 μm , de preferência na faixa de 1 a 10 μm ; uma profundidade na faixa de 0,1 a 2,5 μm , e de preferência na faixa de 0,1 a 1 μm ; e uma distância entre depressões mutuamente adjacentes na faixa de 0 a 10 μm .

32. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 30 ou 31, **caracterizado** pelo fato de que as referidas depressões da referida nanoestrutura primária possuem um diâmetro na faixa de 10 nm a 1 μm , de preferência na faixa de 10 nm a 600 nm, e mais preferivelmente na faixa de 10 nm a 500 nm; e uma profundidade na faixa de 10 nm a 300 nm, de preferência na faixa de 30 a 150 nm.

33. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 32, **caracterizado** pelo fato de que o di-

âmetro de uma depressão individual da referida nanoestrutura primária excede a profundidade da referida depressão individual.

34. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 33, **caracterizado** pelo fato de que o referido diâmetro de uma depressão da referida nanoestrutura primária é menor do que o diâmetro de uma depressão da referida microestrutura na qual a referida depressão é sobreposta, e a referida profundidade de uma depressão da referida nanoestrutura primária é menor do que a profundidade de uma depressão da referida microestrutura na qual a referida depressão é sobreposta.

35. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 34, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos parte de um limite de uma depressão da referida nanoestrutura primária constitui pelo menos parte de um limite de outra depressão da referida nanoestrutura primária.

36. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 35, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente foi submetido a um tratamento de superfície mecânico.

37. Método de acordo com a reivindicação 36, **caracterizado** pelo fato de que o referido tratamento de superfície mecânico compreende sopragem.

38. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 37, **caracterizado** pelo fato de que o referido substrato pelo menos parcialmente consiste em titânio ou uma liga de titânio.

39. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 37, **caracterizado** pelo fato de que o referido substrato consiste em titânio.

40. Componente biocompatível de acordo com qualquer

uma das reivindicações 30 a 39, **caracterizado** pelo fato de que a nanoestrutura secundária compreende nanoelementos na forma de projeções discretas sendo sobrepostas na referida nanoestrutura primária em um padrão uniformemente distribuído e possuindo a forma de picos arredondados.

41. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 40, **caracterizado** pelo fato de que a referida nanoestrutura secundária possui um diâmetro de pico na faixa de 20 a 550 nm, de preferência na faixa de 20 a 150 nm; uma altura de pico média na faixa de 5 a 200 nm, de preferência na faixa de 5 a 100 nm; e uma distância de pico a pico na faixa de 10 a 450 nm, de preferência na faixa de 40 a 200 nm.

42. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 40 ou 41, **caracterizado** pelo fato de que a referida nanoestrutura secundária compreende uma densidade de pico na faixa de 15 a 150 picos/ μm^2 , e de preferência na faixa de 50 a 130 picos/ μm^2 .

43. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 42, **caracterizado** pelo fato de que os referidos nanoelementos compreendem óxido de titânio.

44. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 43, **caracterizado** pelo fato de que a referida superfície compreende um material de realce de crescimento ósseo.

45. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 44, **caracterizado** pelo fato de que pelo menos uma parte dos referidos nanoelementos compreende um material de realce de crescimento ósseo.

46. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 44 ou 45, **caracterizado** pelo fato de que o referido material de realce de crescimento ósseo compreende íons de metal ou um sal

destes selecionado do grupo consistindo em íons de titânio, íons de magnésio, íons de cálcio, íons de lítio, íons de estrôncio, ou qualquer combinação destes.

47. Componente biocompatível de acordo com a reivindicação 44 ou 45, **caracterizado** pelo fato de que o referido material de realce de crescimento ósseo compreende íons de lítio.

48. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 44, 45 e 47, **caracterizado** pelo fato de que o referido material de realce de crescimento ósseo compreende íons de estrôncio.

49. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 48, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente é um componente dentário selecionado do grupo consistindo em um implante, uma fixação, um reforço, um implante de uma peça, e combinações destes.

50. Componente biocompatível de acordo com qualquer uma das reivindicações 30 a 48, **caracterizado** pelo fato de que o referido componente é um componente ortopédico.

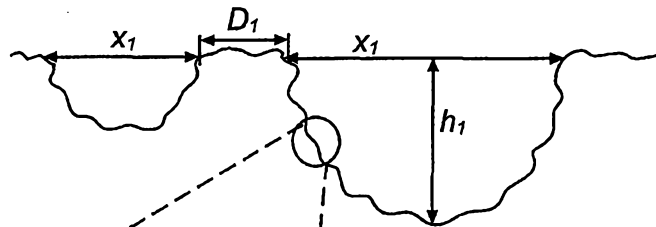


Fig. 1

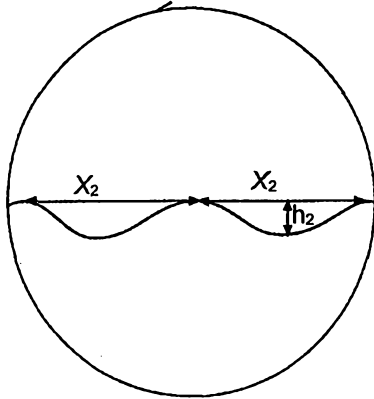


Fig. 2

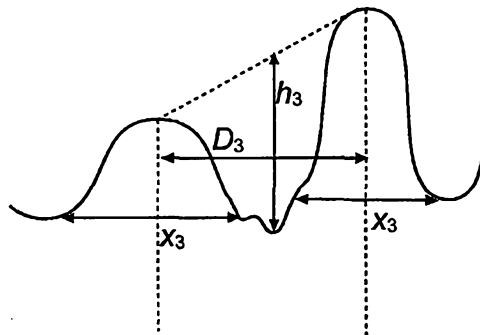


Fig. 3

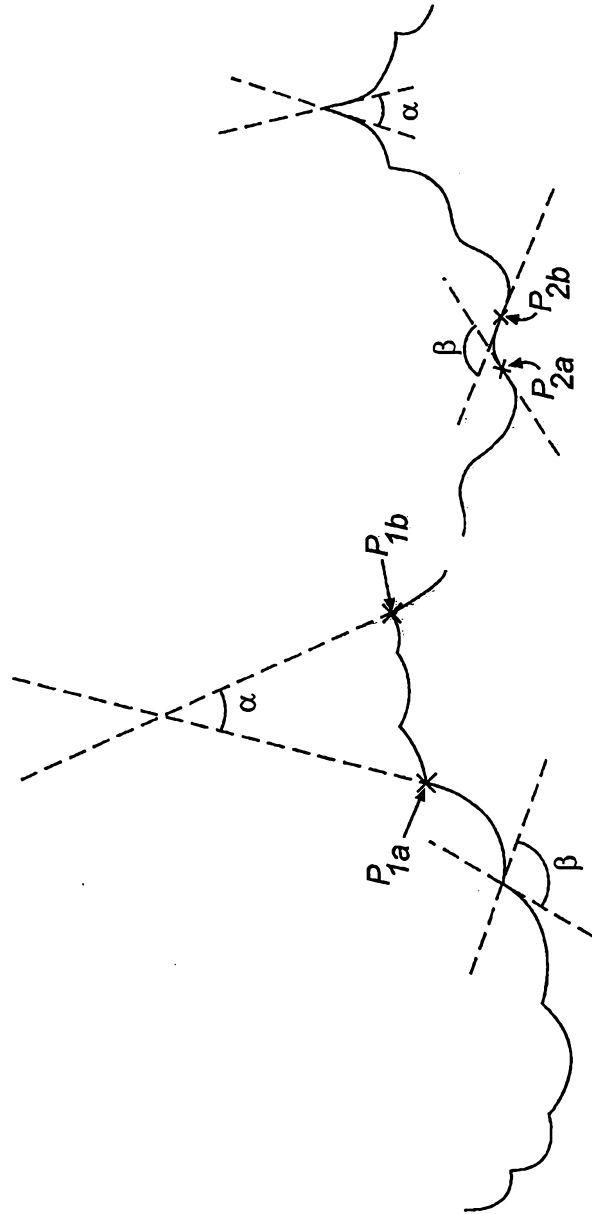
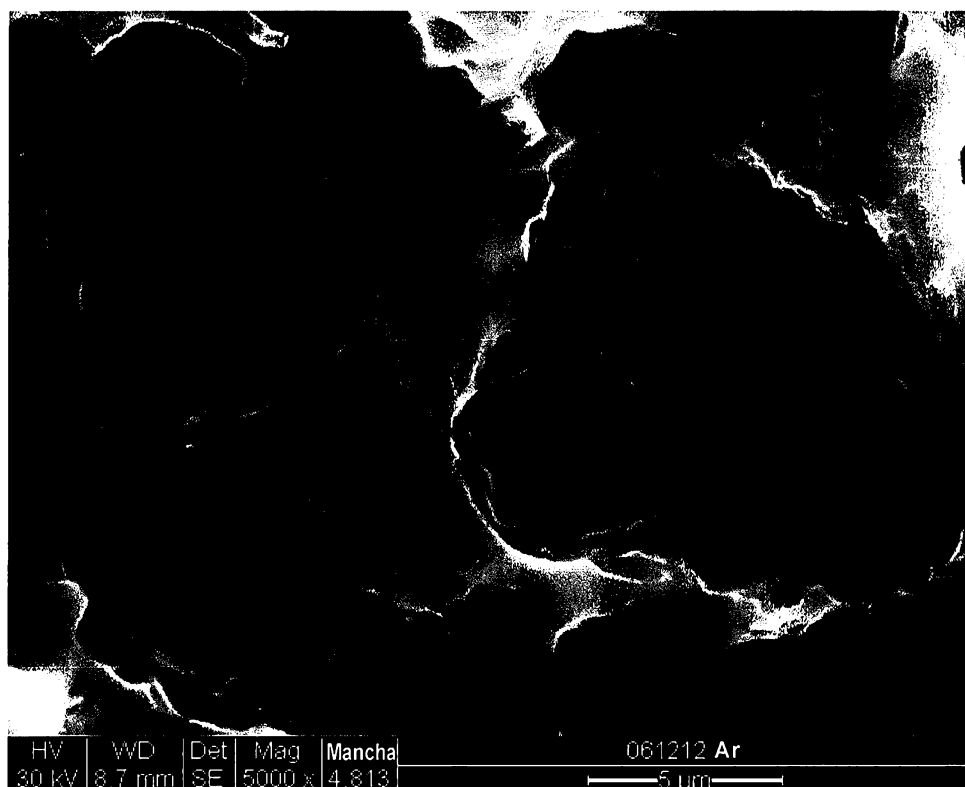
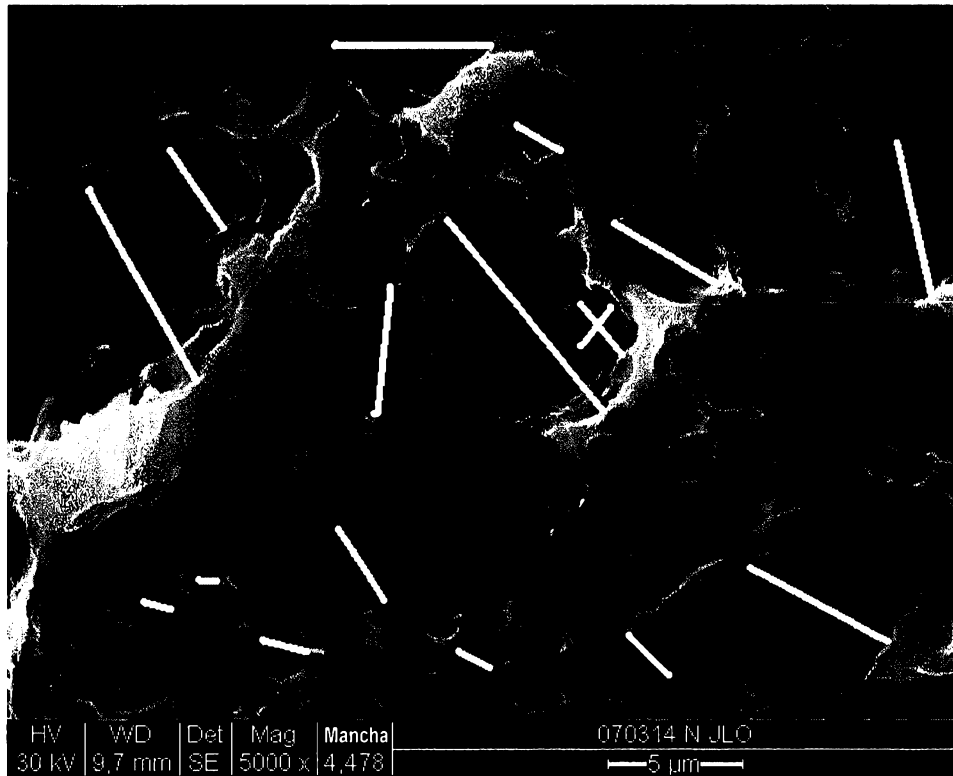
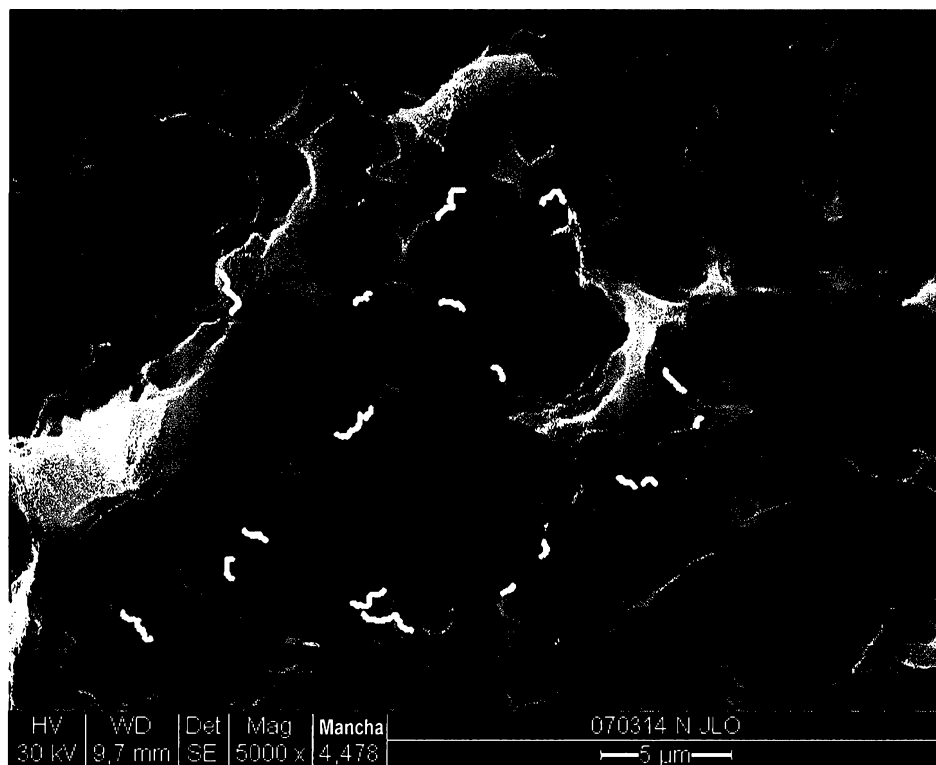
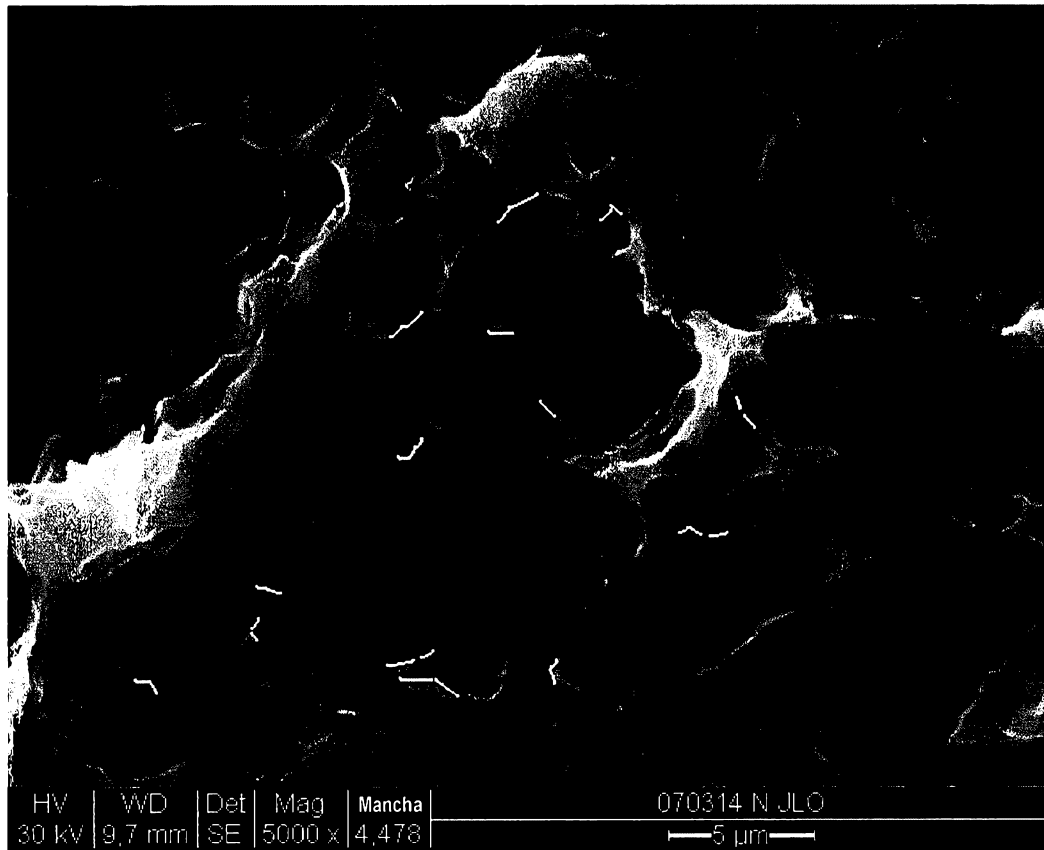


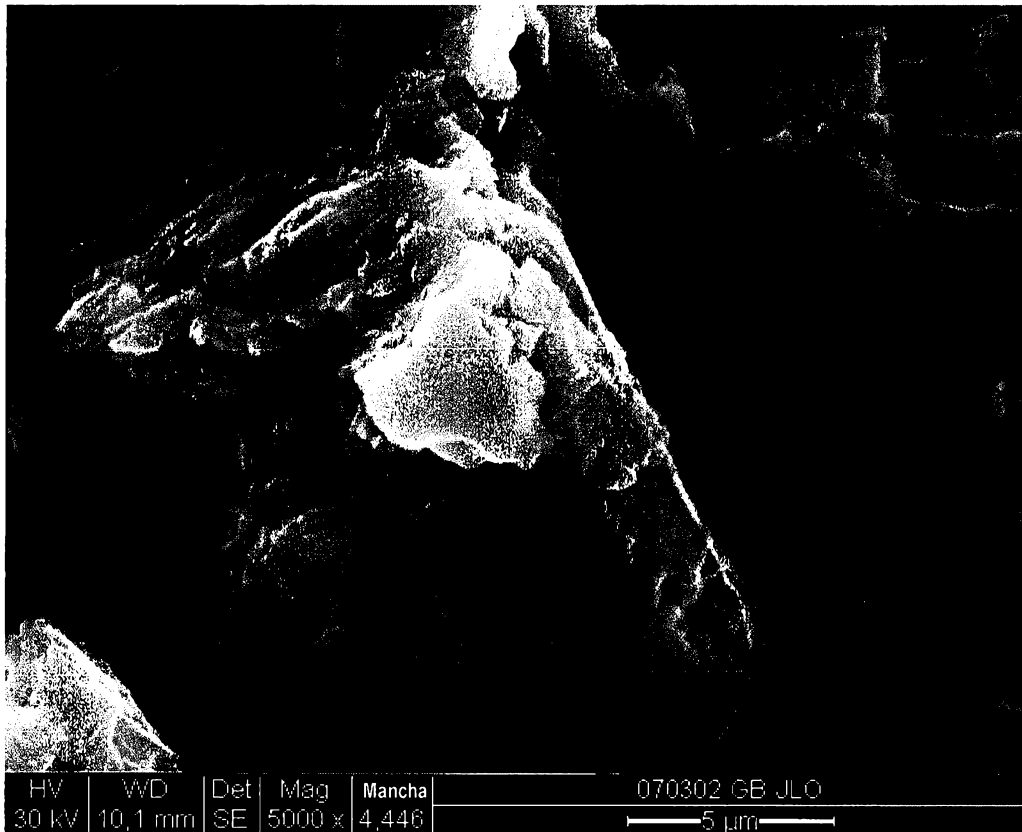
Fig. 4

*Fig. 5a*

*Fig. 5b*

*Fig. 6a*

*Fig. 6b*

*Fig. 7*

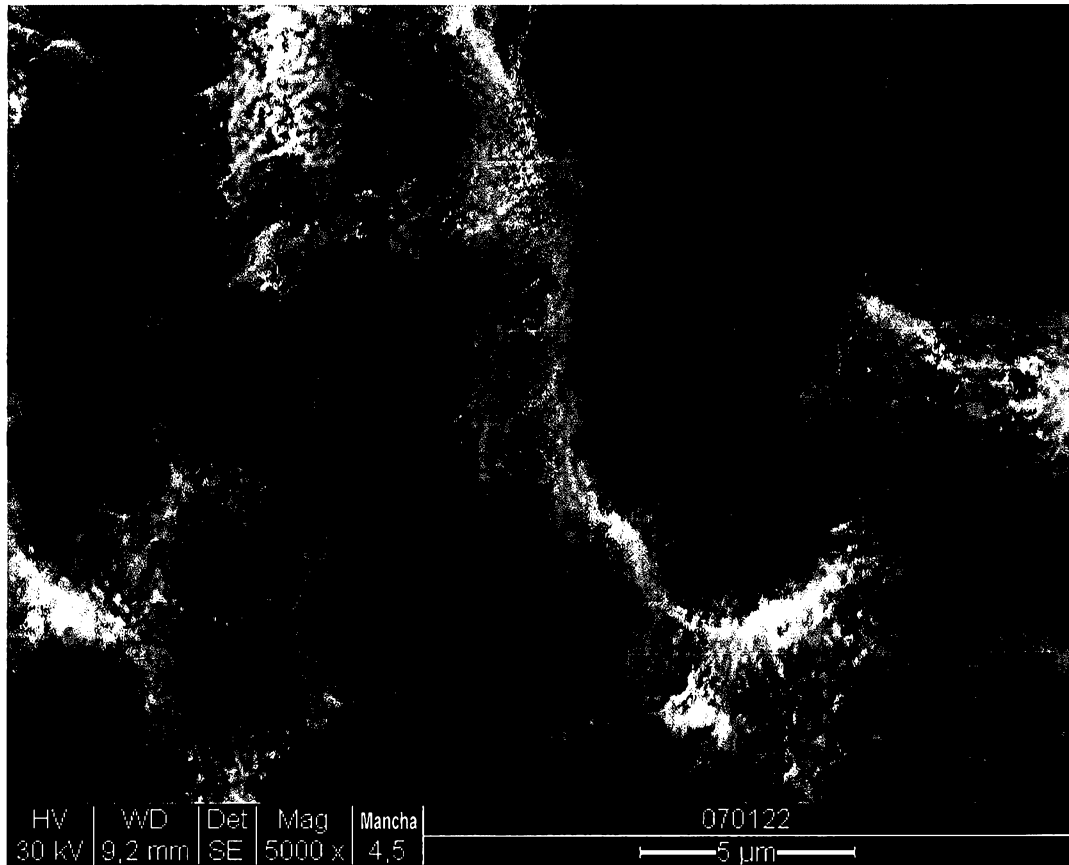


Fig. 8

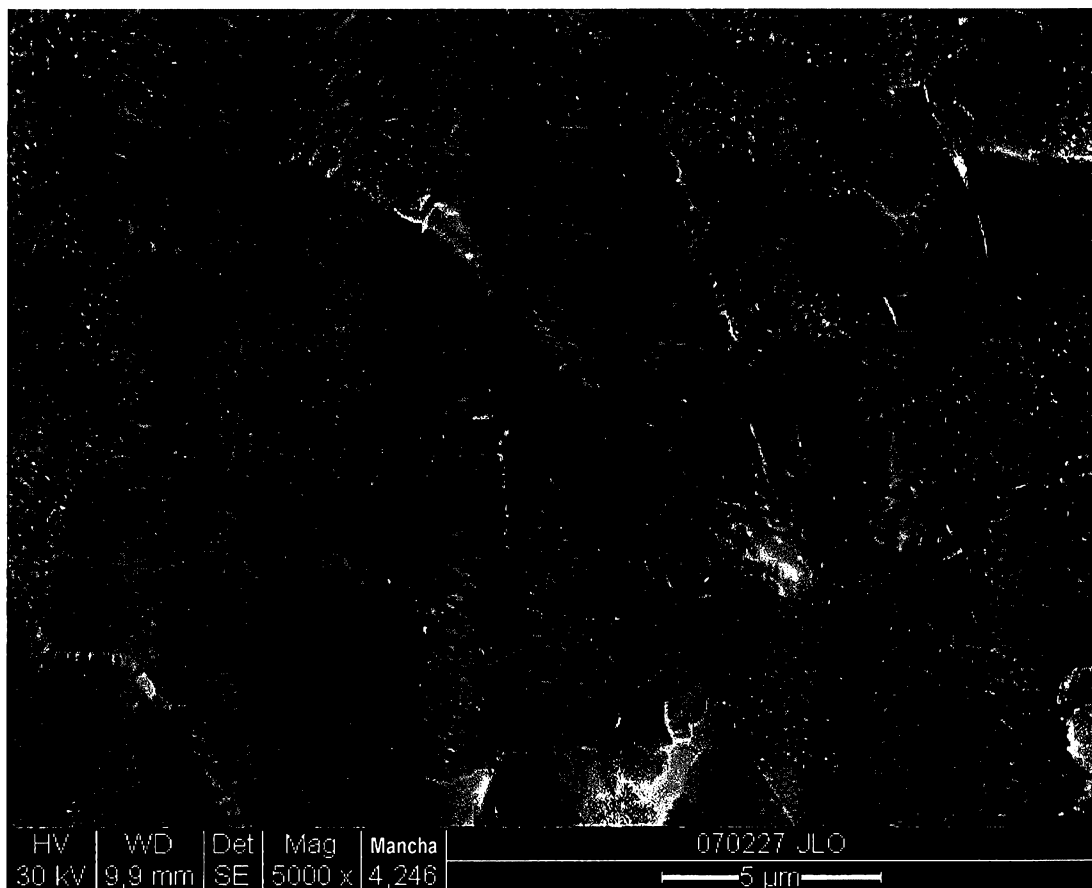
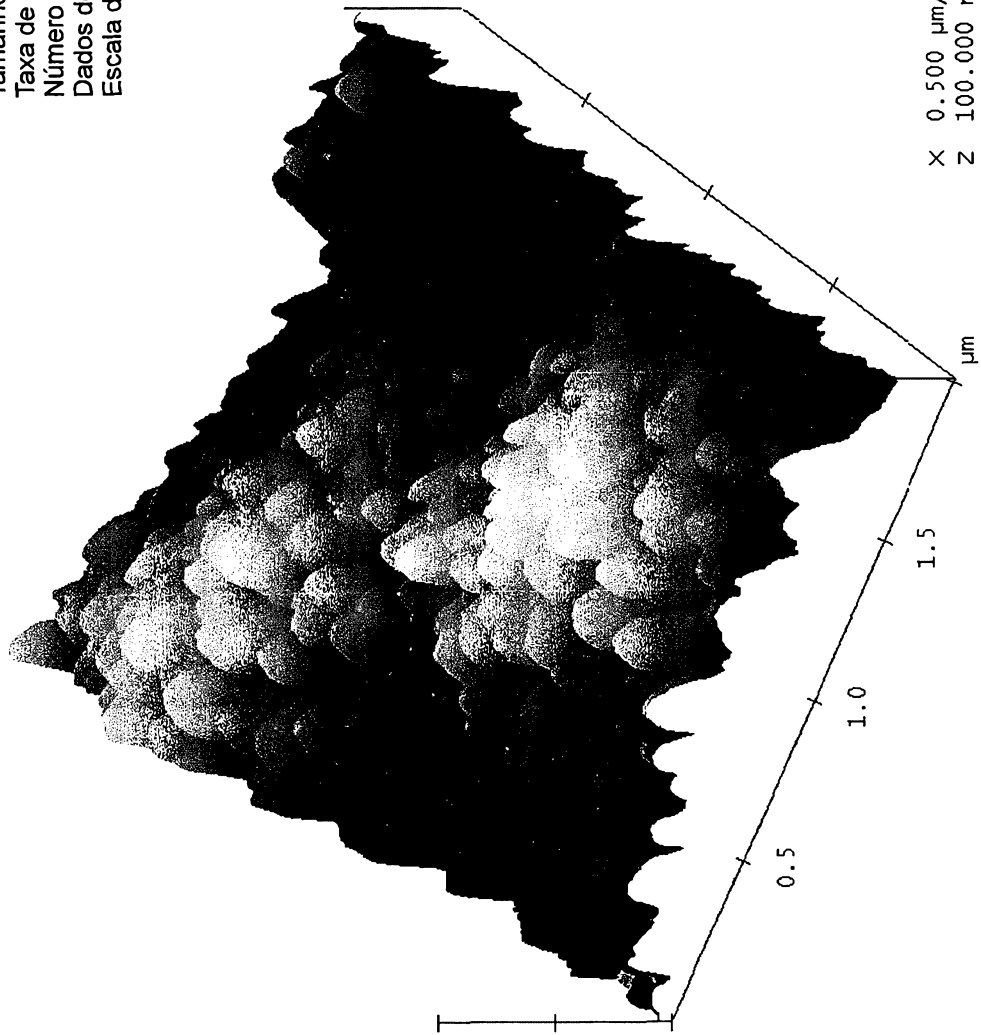


Fig. 9

Instrumentos Digitais
 Tamanho de varredura
 Taxa de varredura
 Número de amostras
 Dados de Imagem
 Escala dos dados

Nanoscópio
 2.000 μm
 0.7978 Hz
 256
 Altura
 100.0 nm



X 0.500 $\mu\text{m}/\text{div}$
 Z 100.000 nm/div

Fig. 10

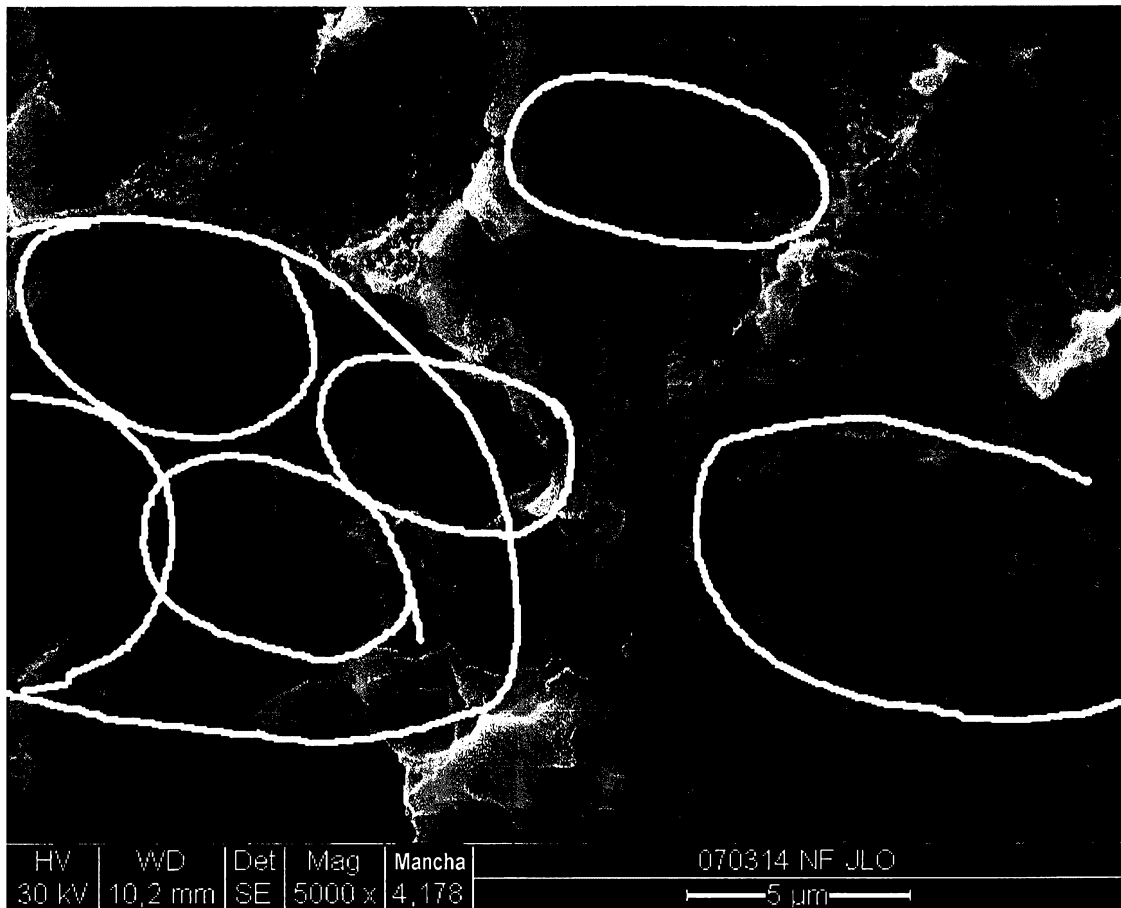
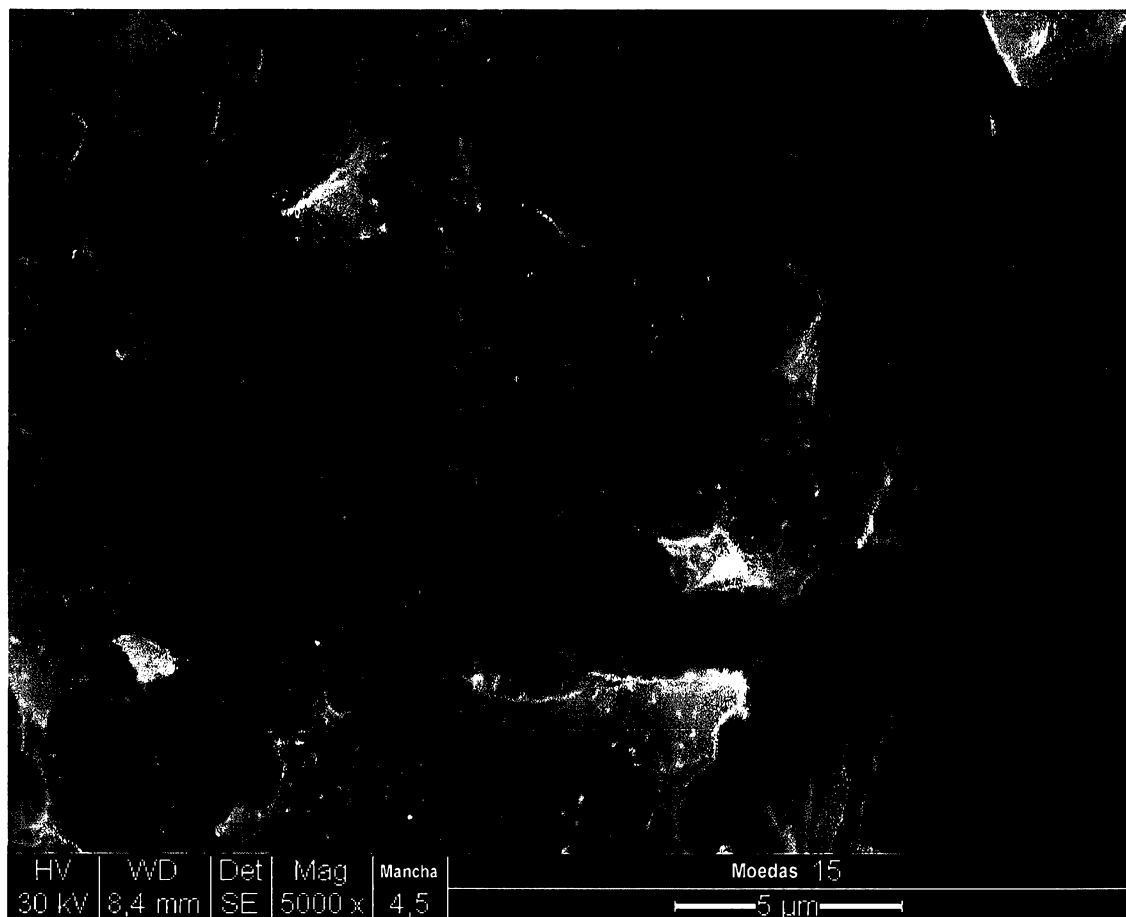
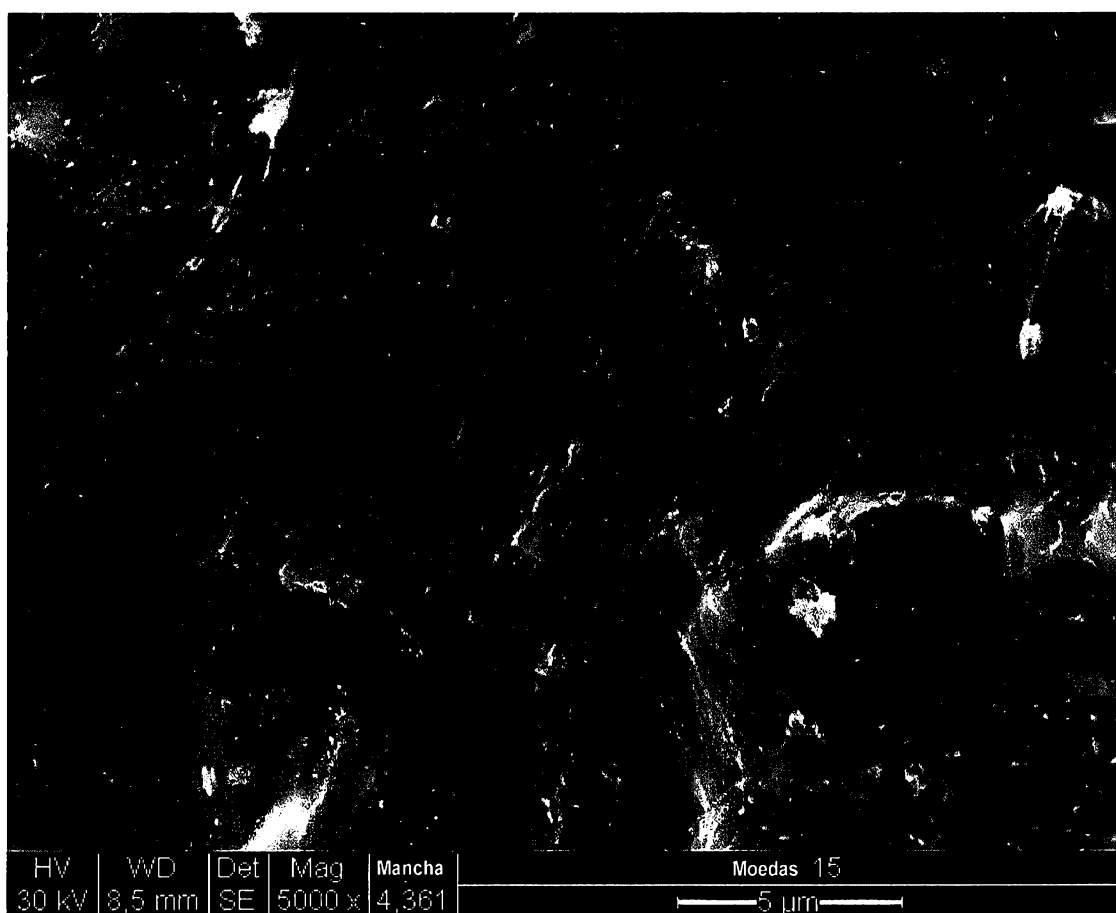
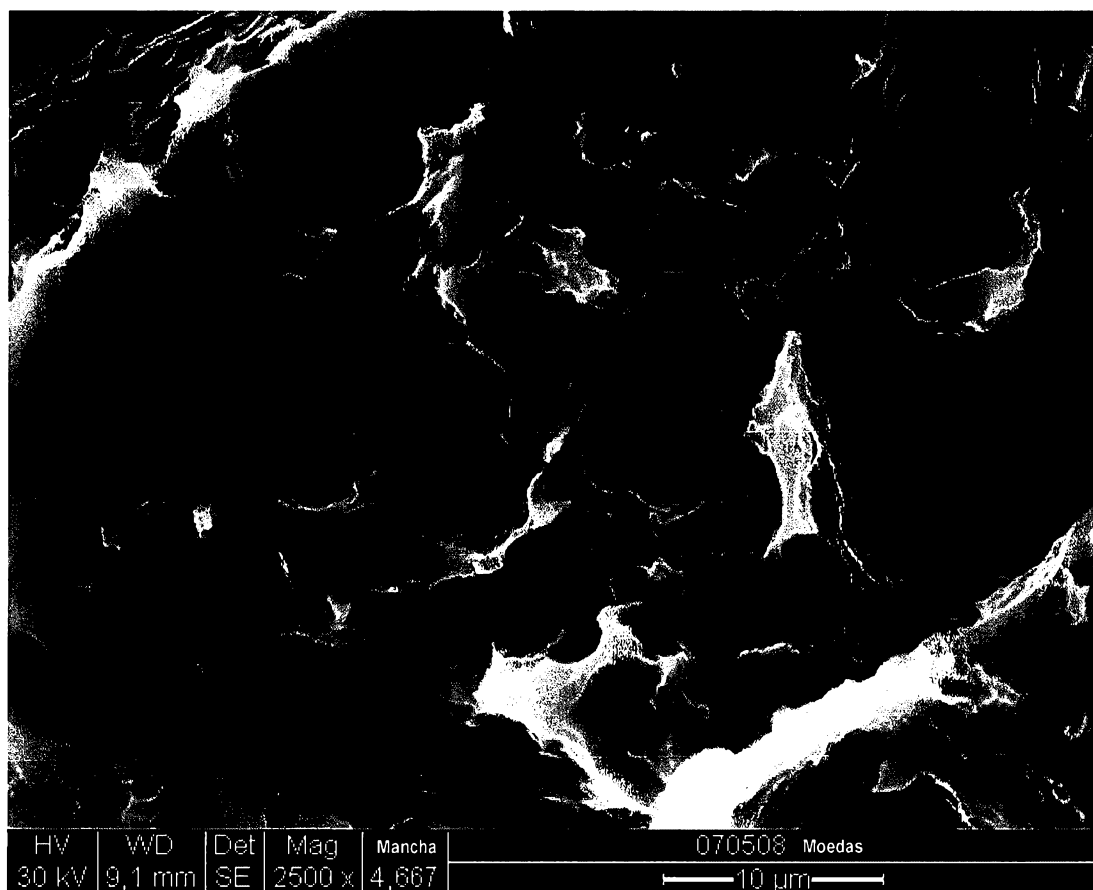


Fig. 11

*Fig. 12a*

*Fig. 12b*

*Fig. 12c*

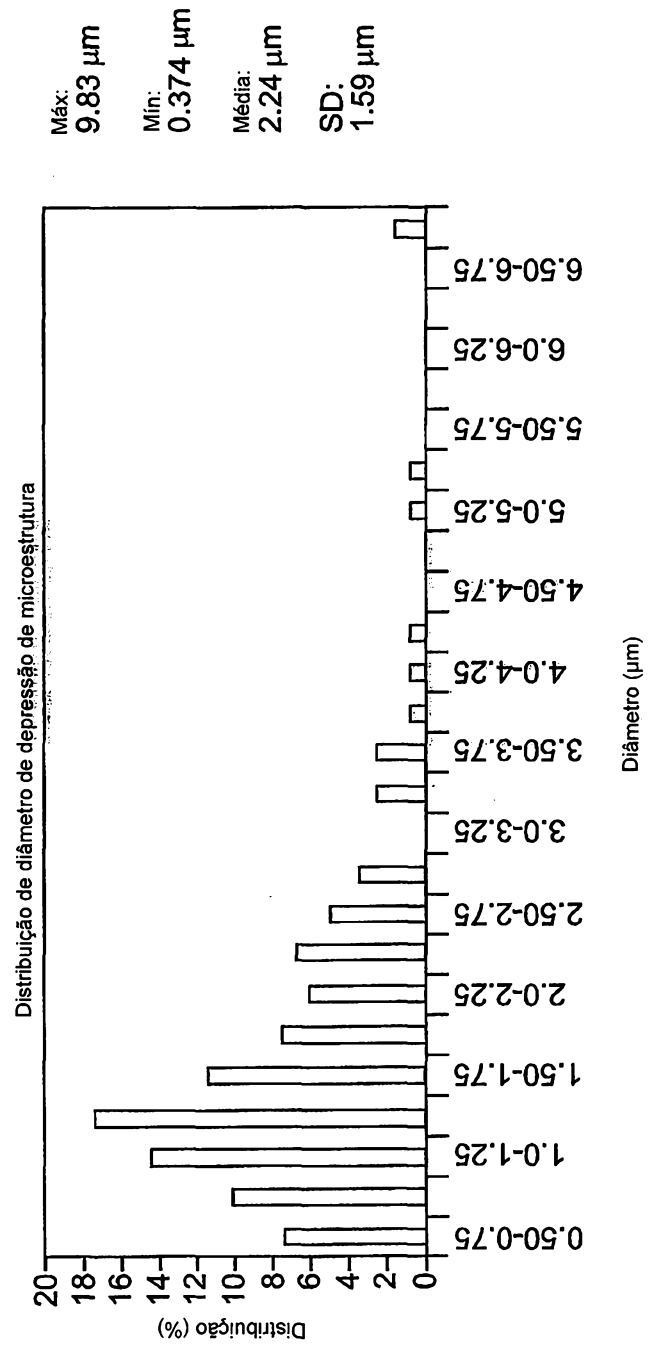


Fig. 13a

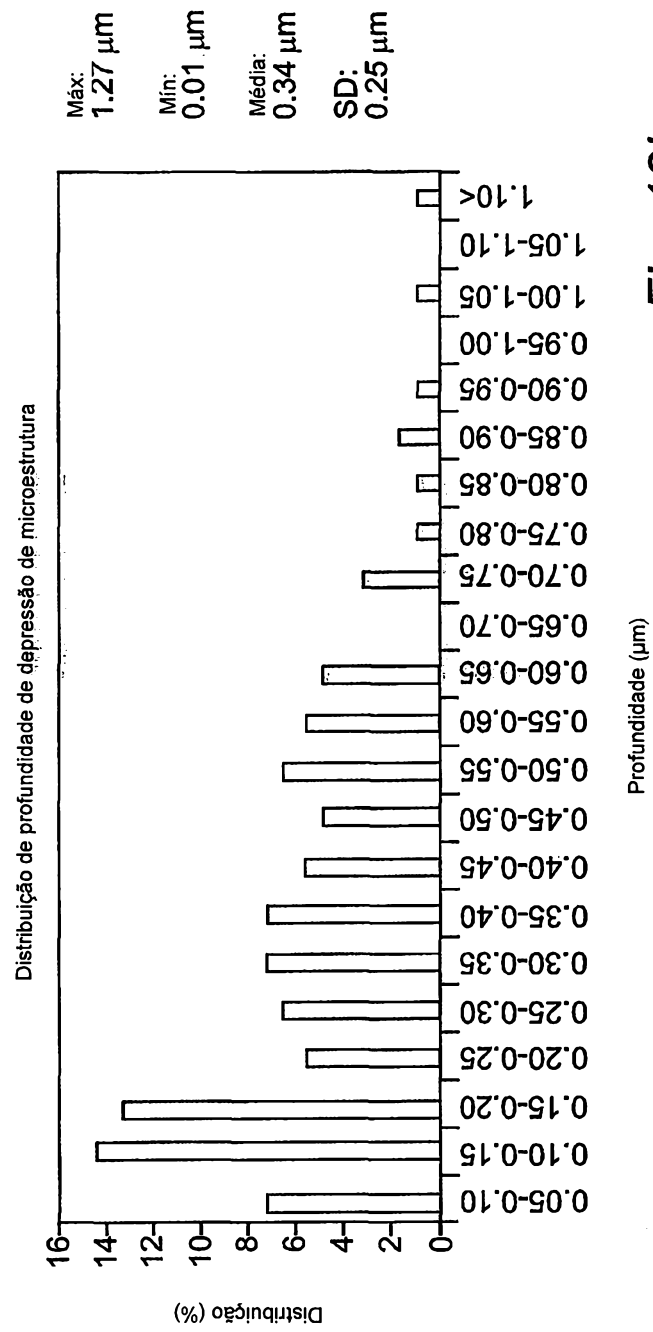


Fig. 13b

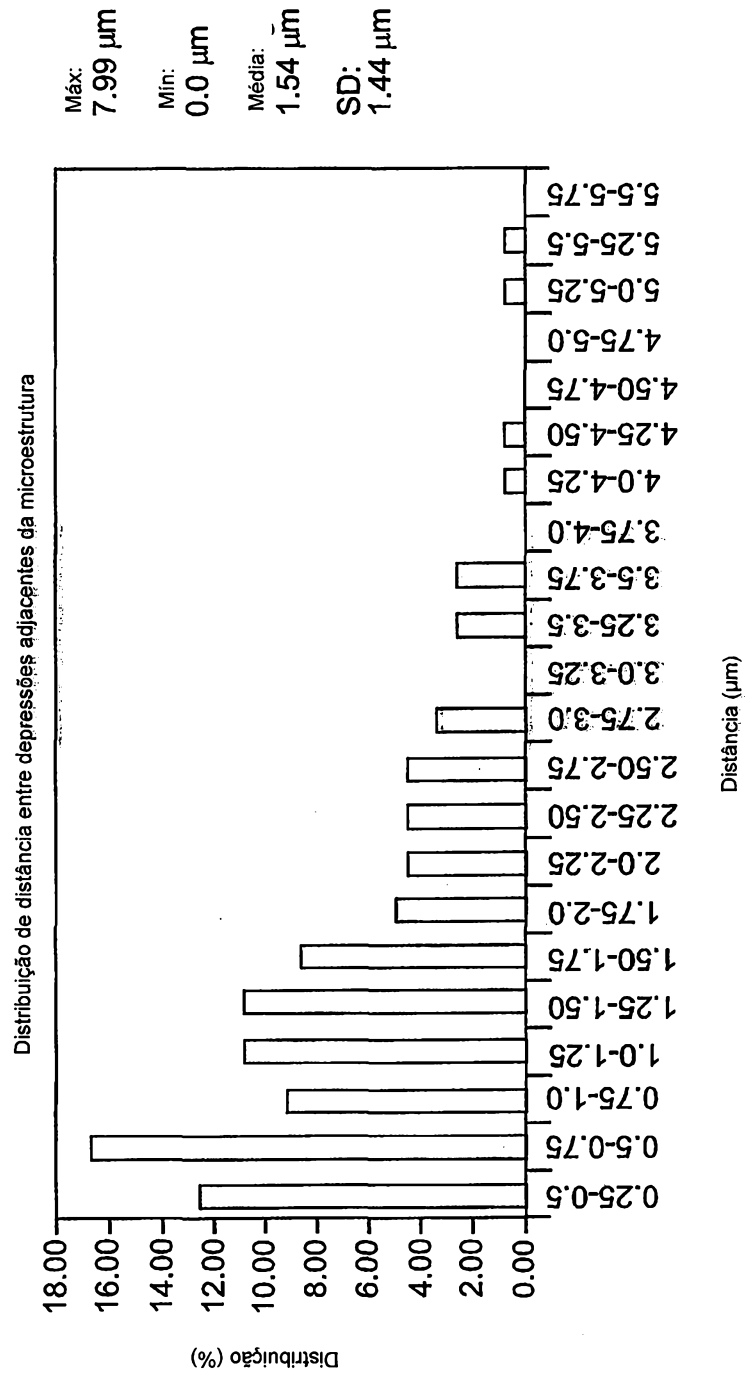
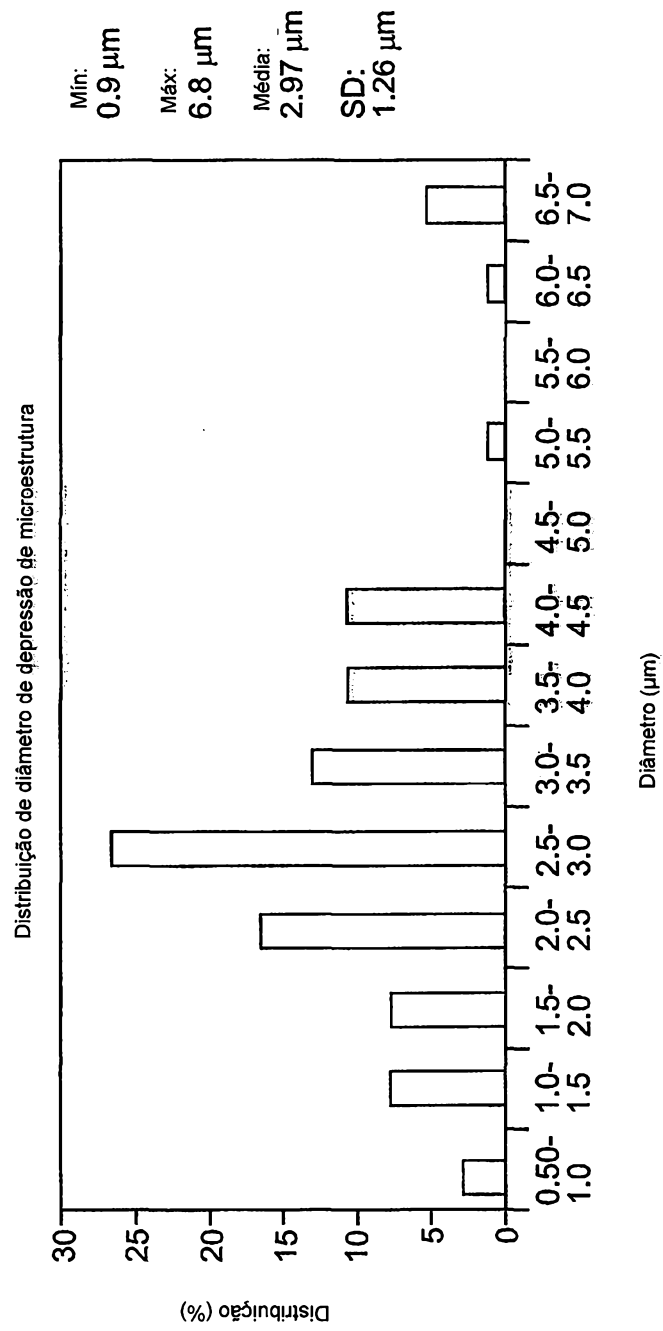


Fig. 13c

*Fig. 14a*

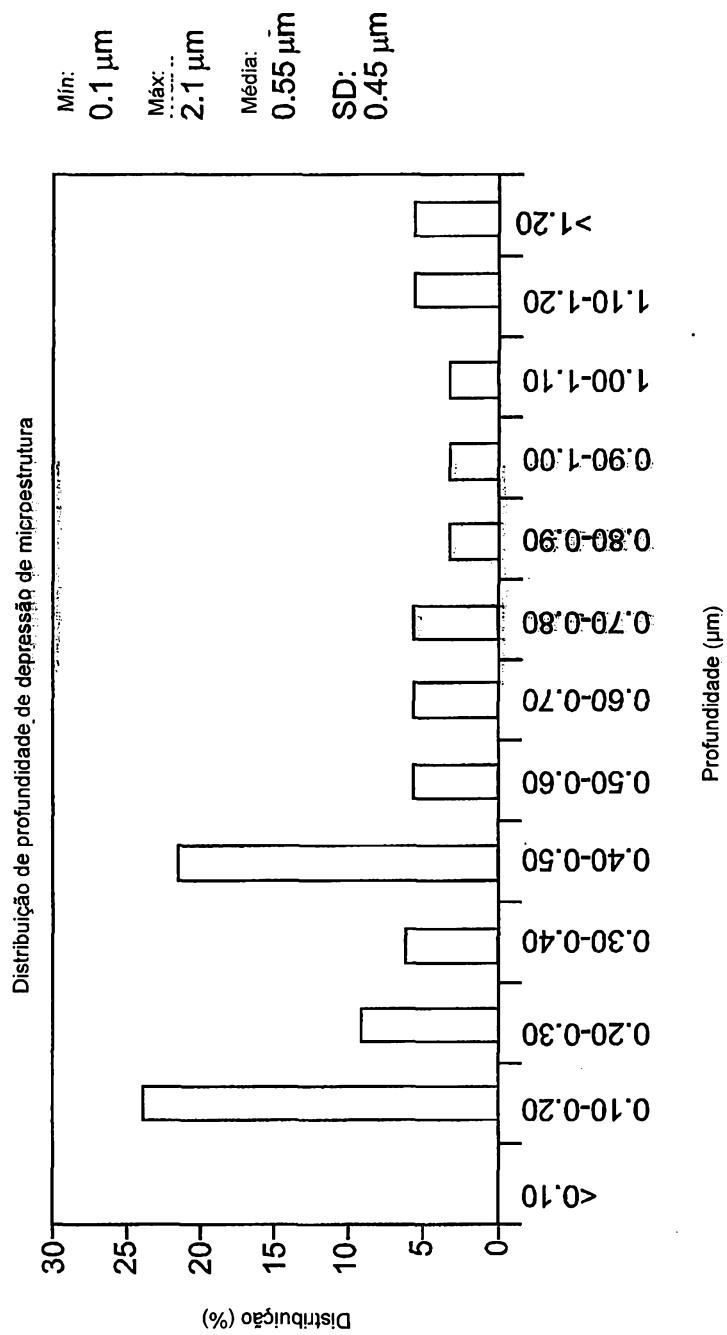


Fig. 14b

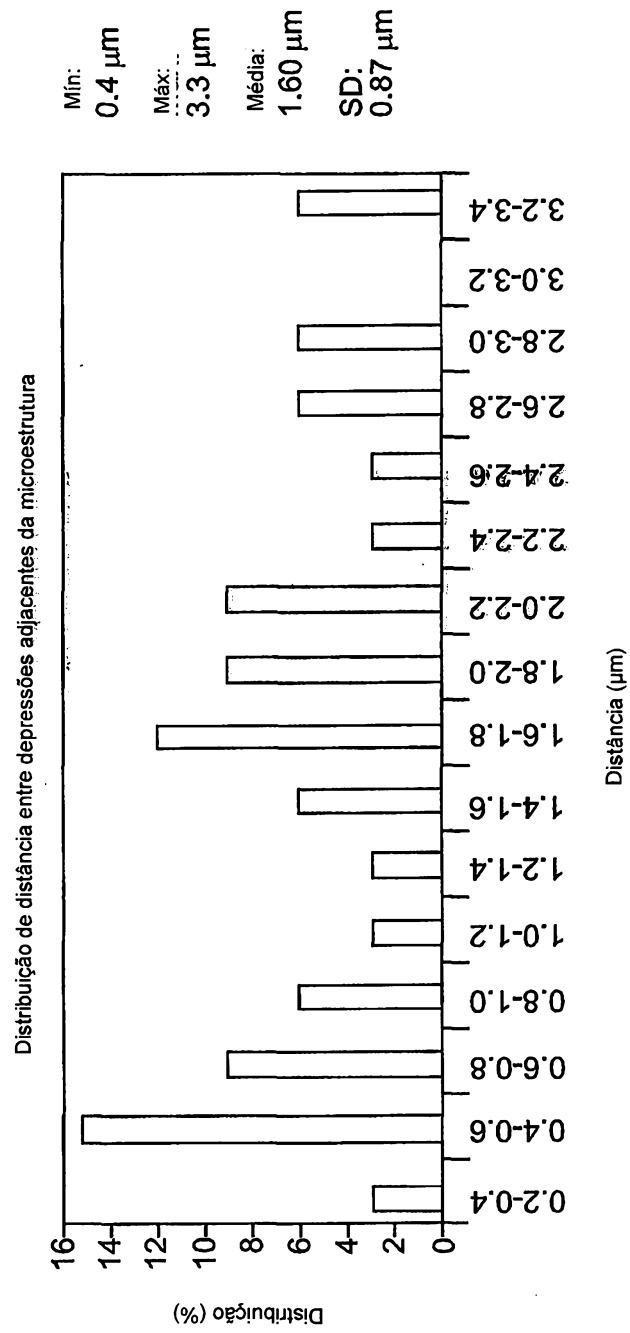


Fig. 14c

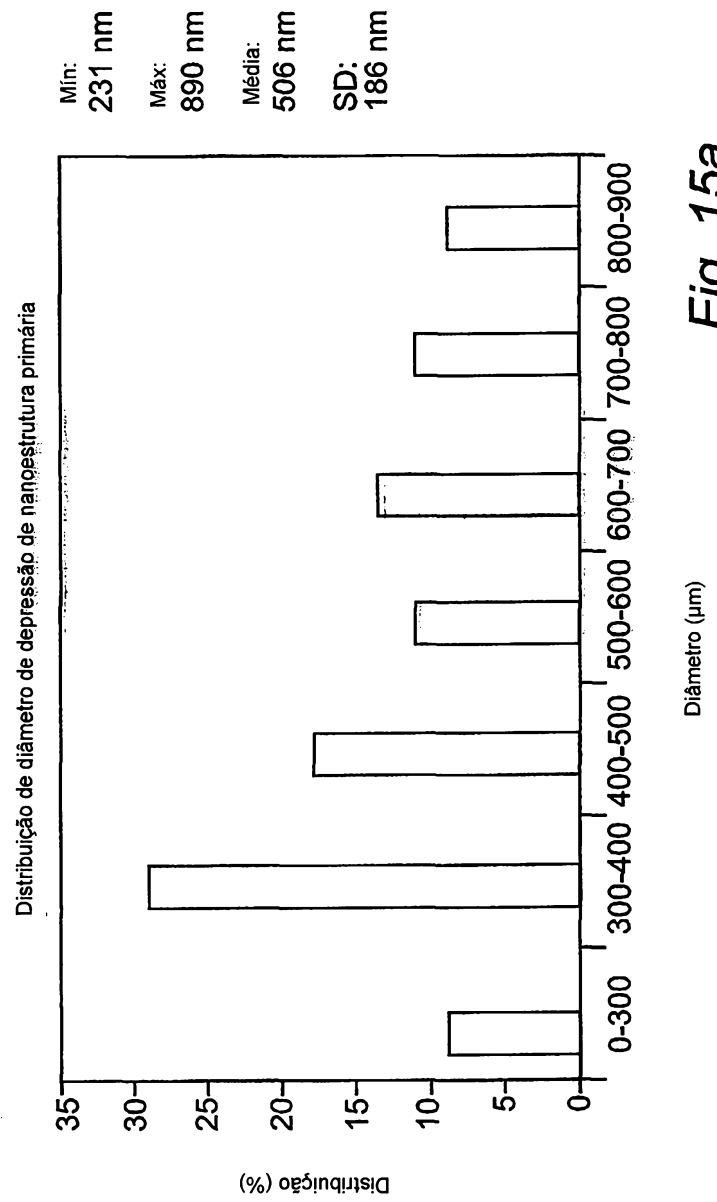


Fig. 15a

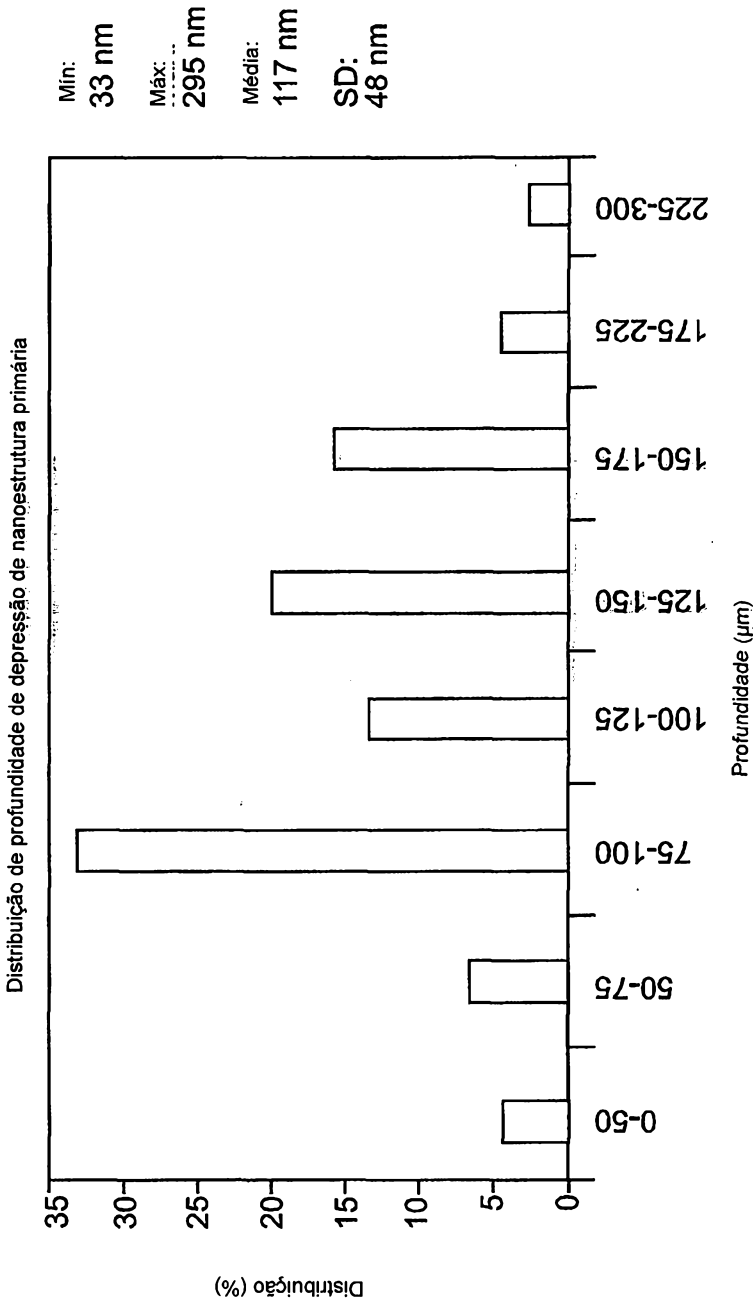


Fig. 15b

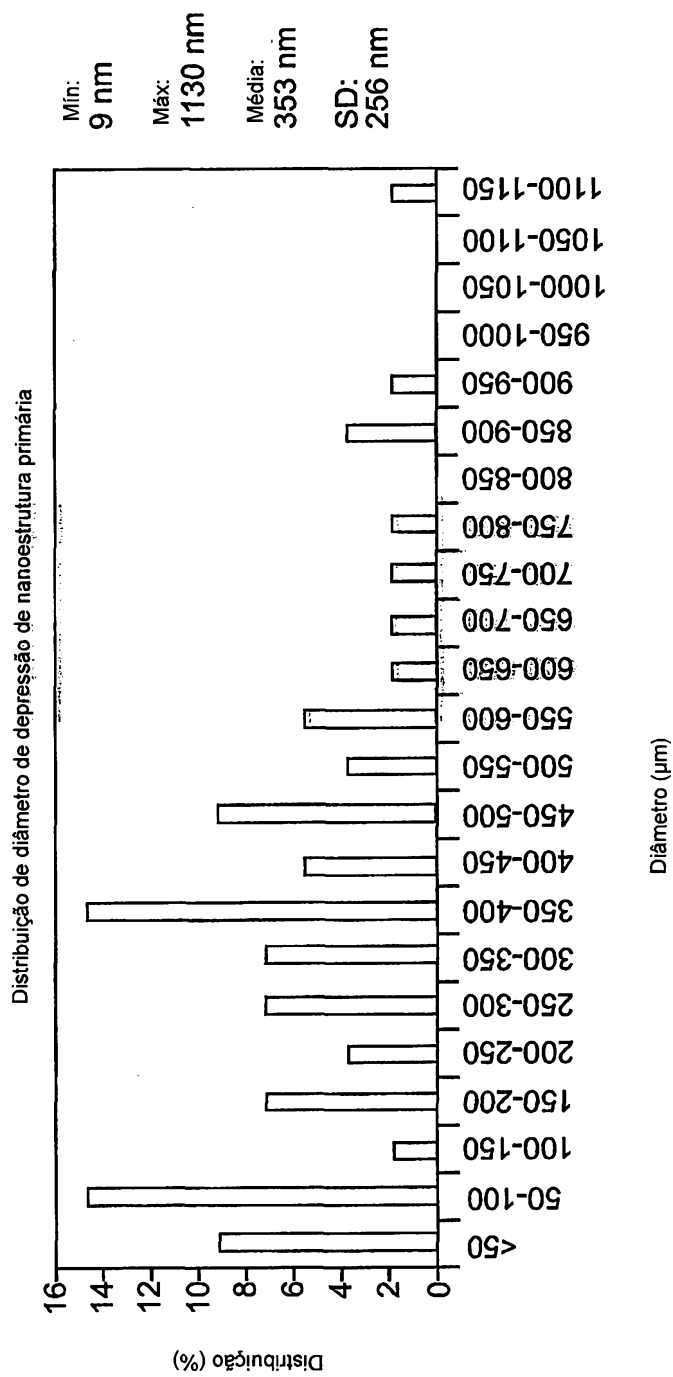


Fig. 16a

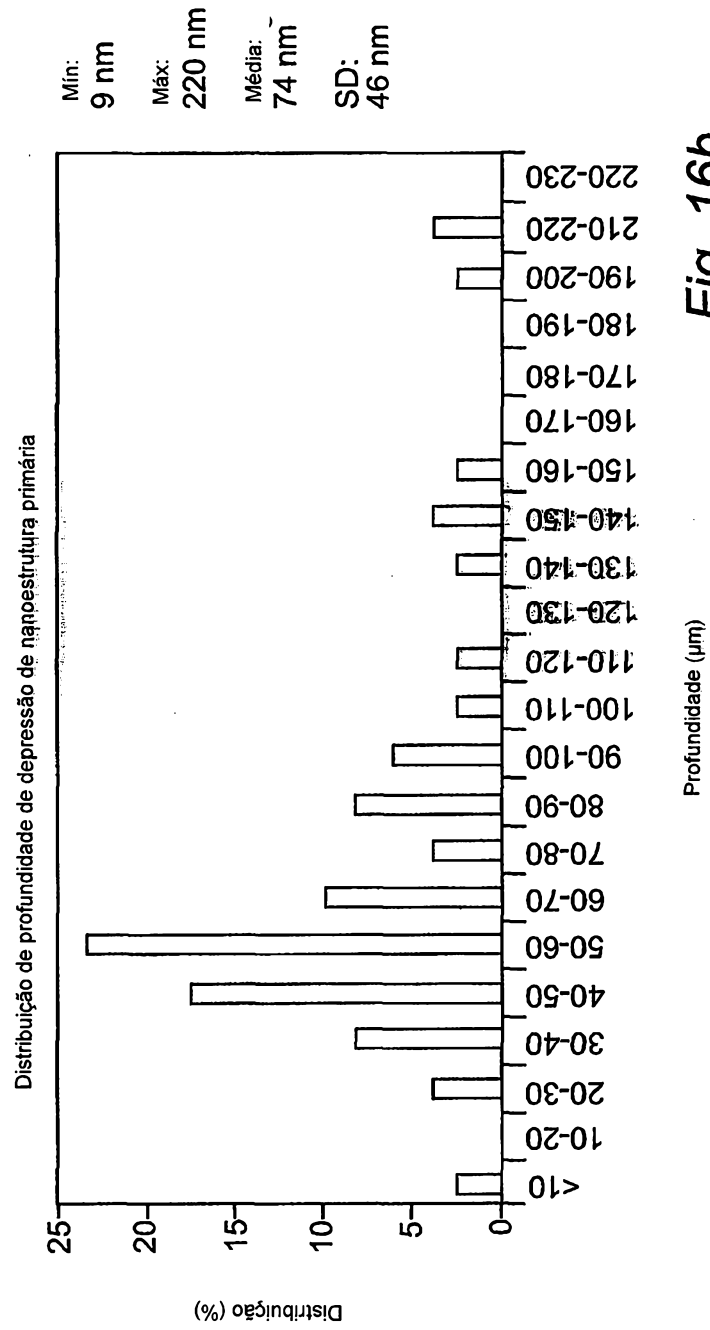


Fig. 16b

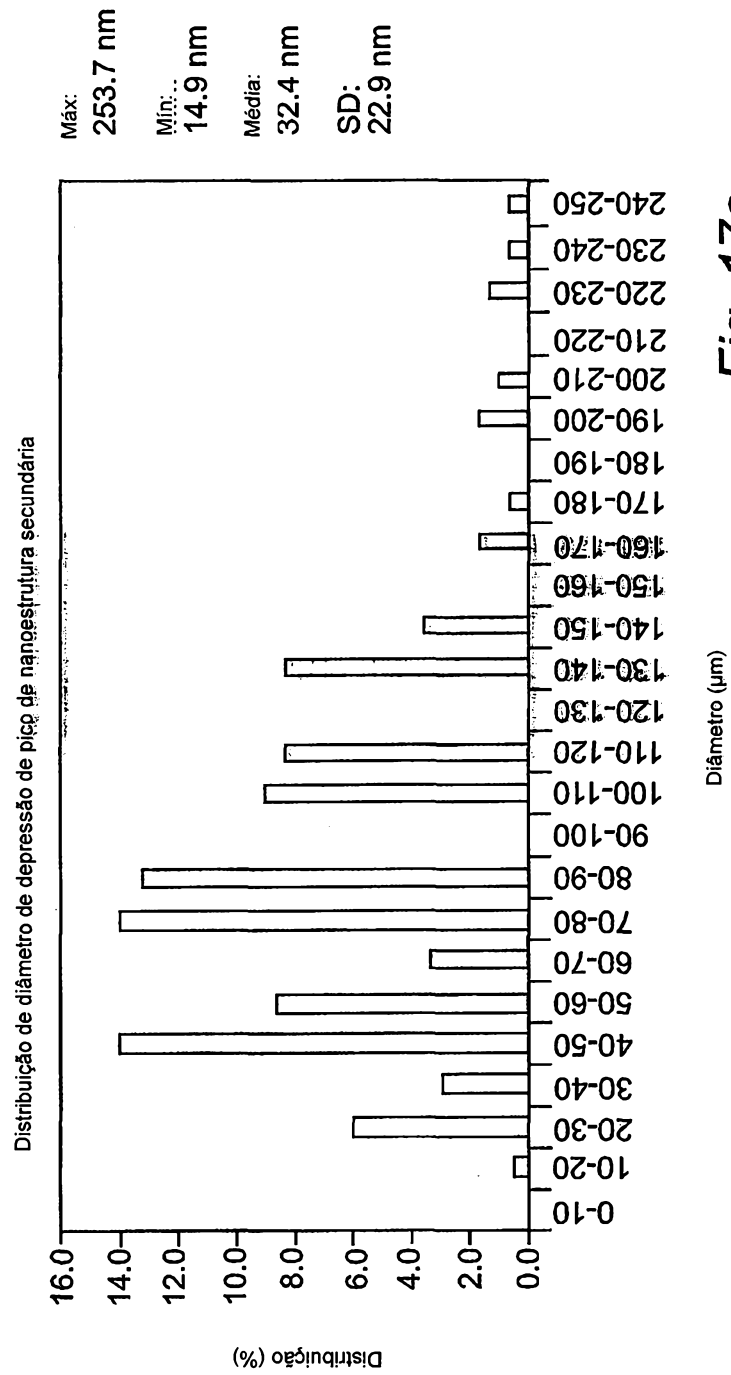


Fig. 17a

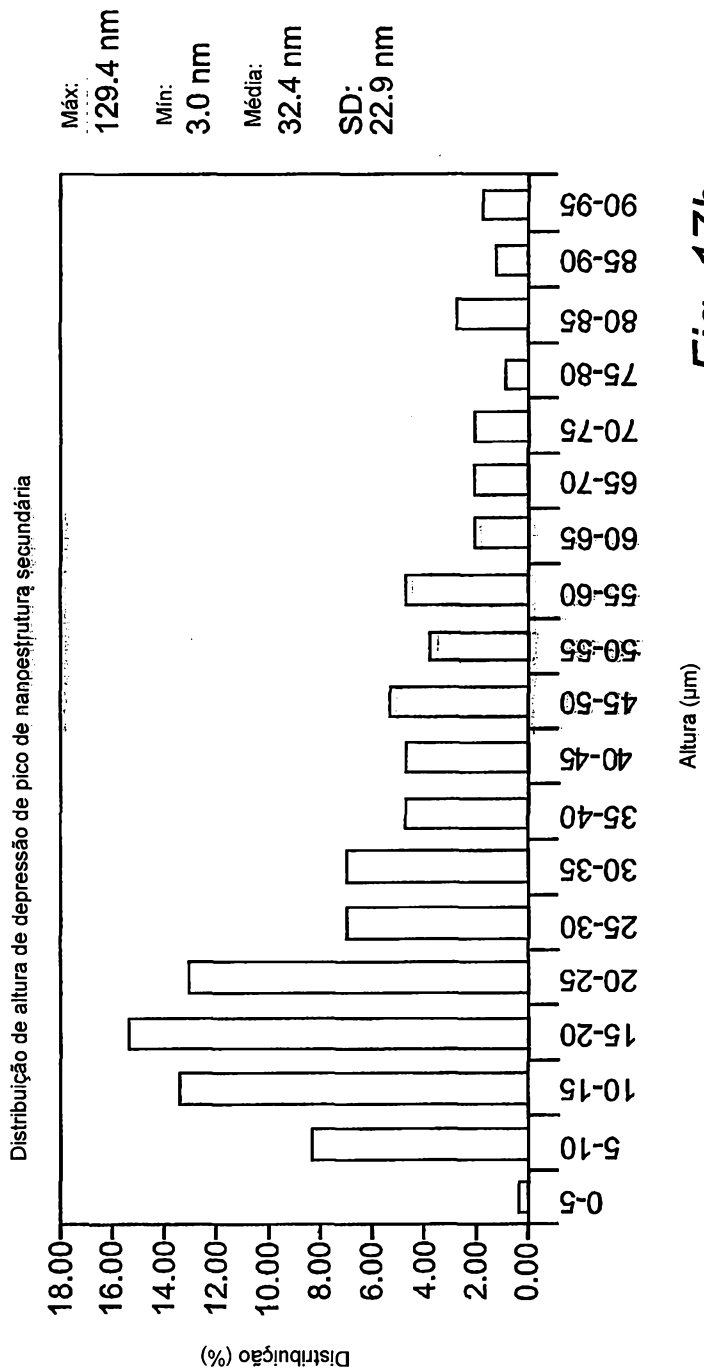


Fig. 17b

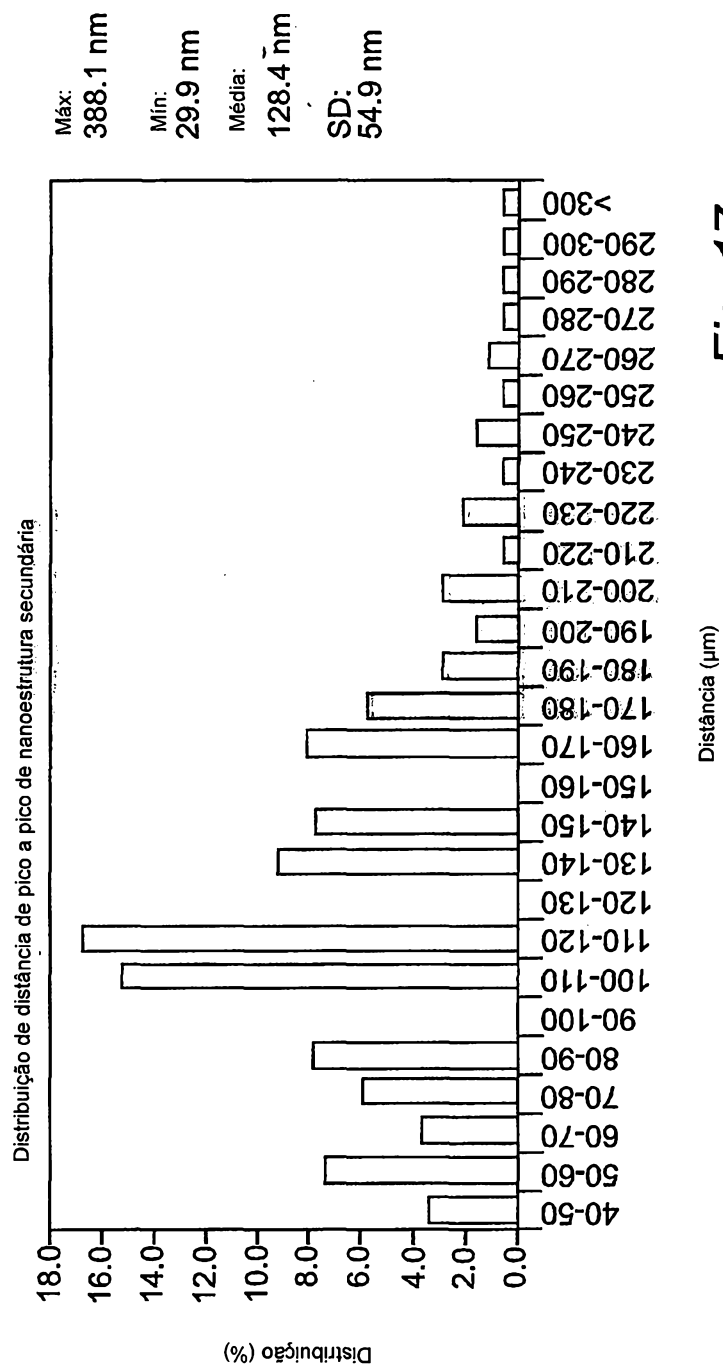
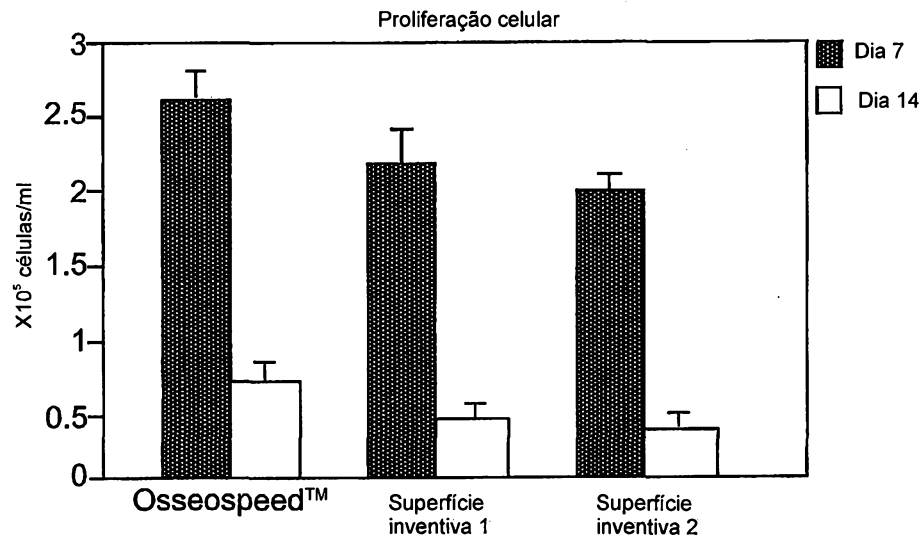
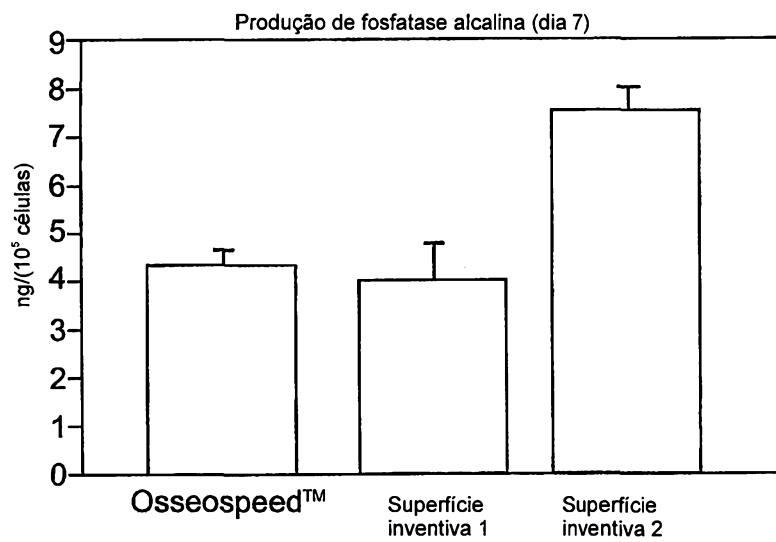


Fig. 17c

*Fig. 18**Fig. 19*

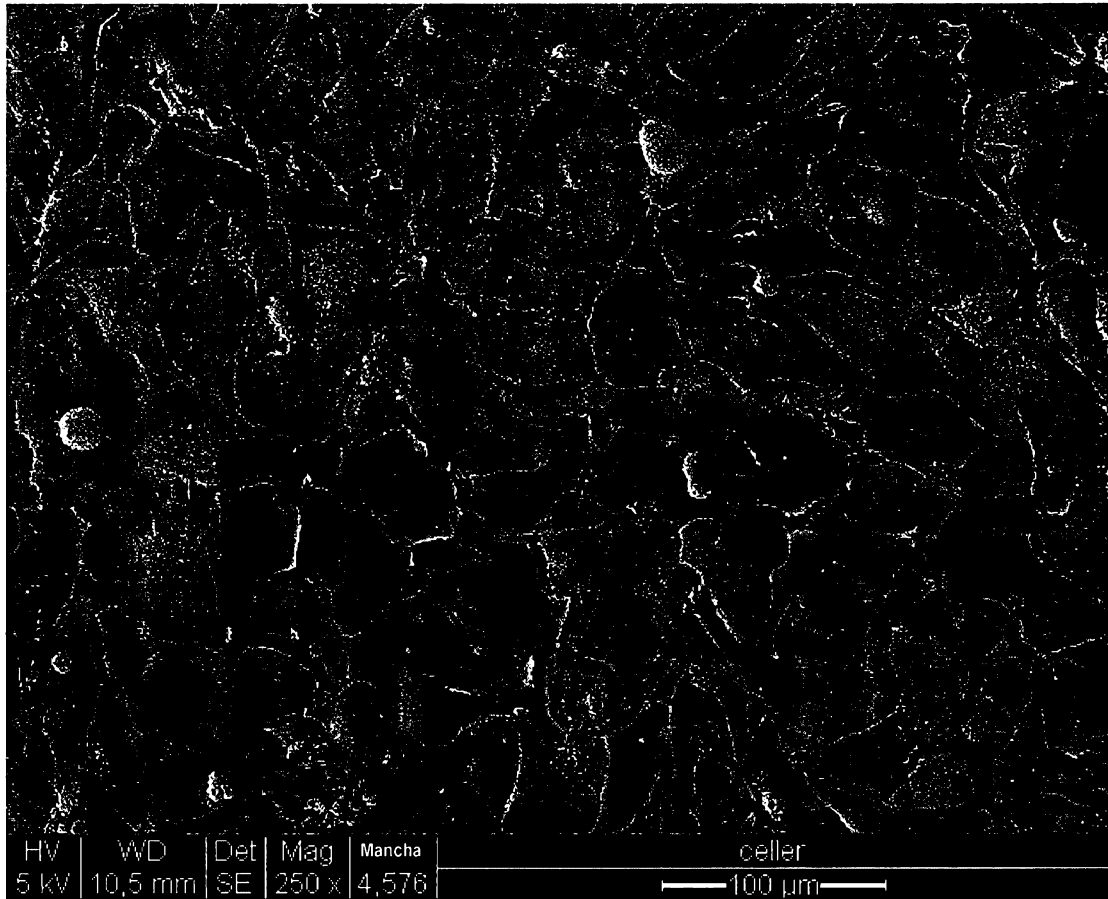
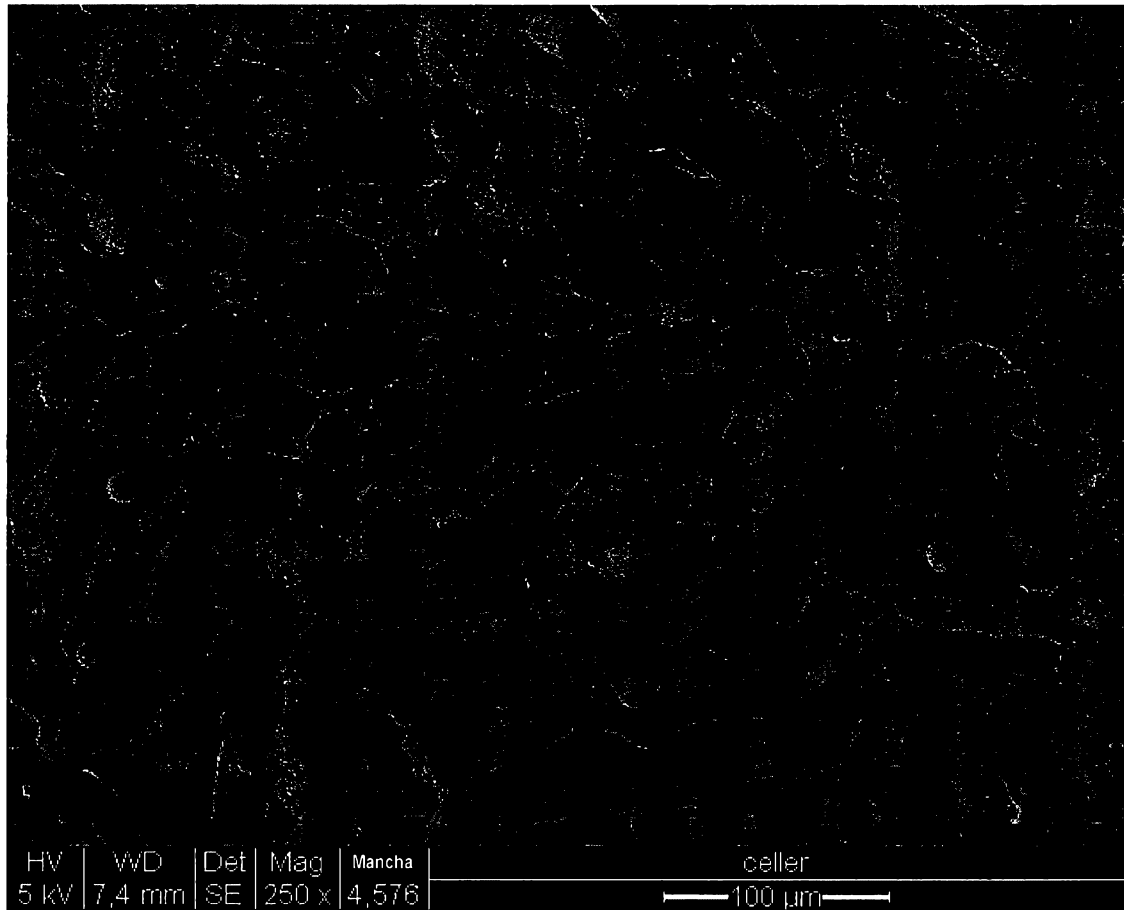
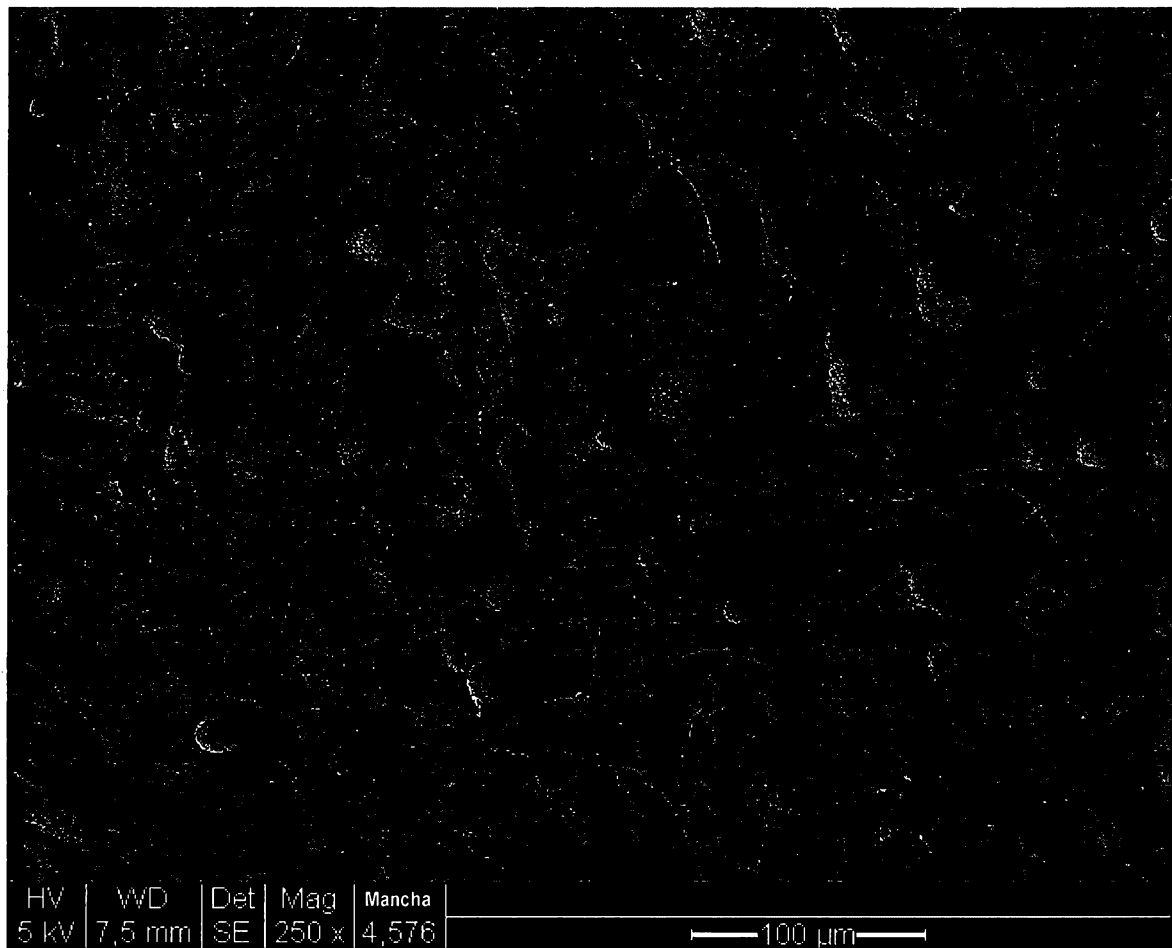
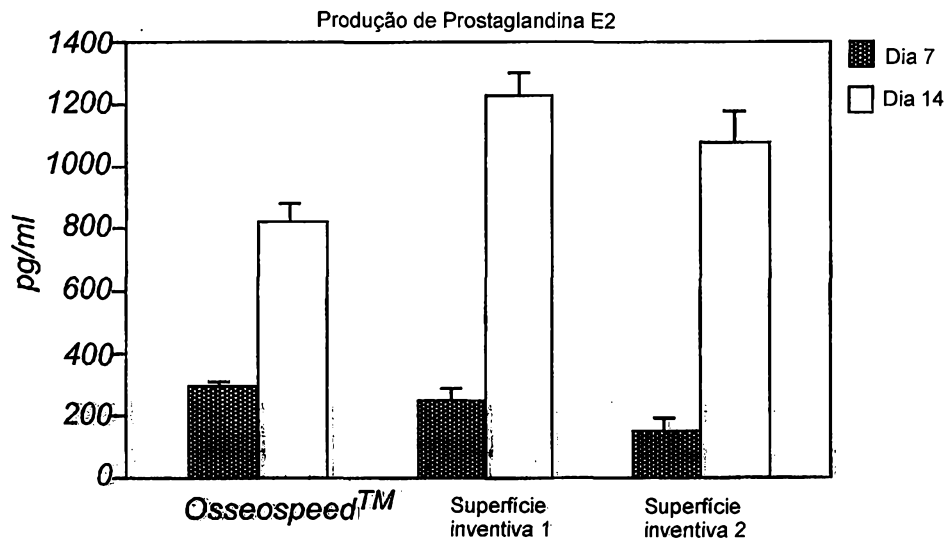
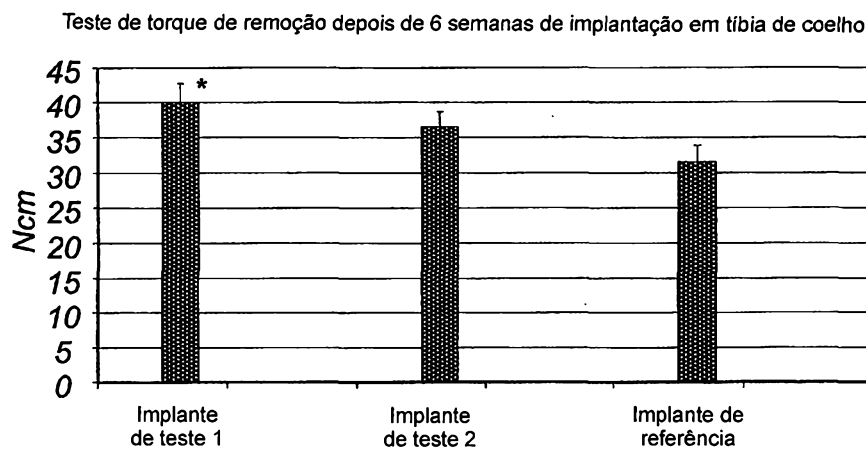


Fig. 20a

*Fig. 20b*

*Fig. 20c*

*Fig. 21**Fig. 22*

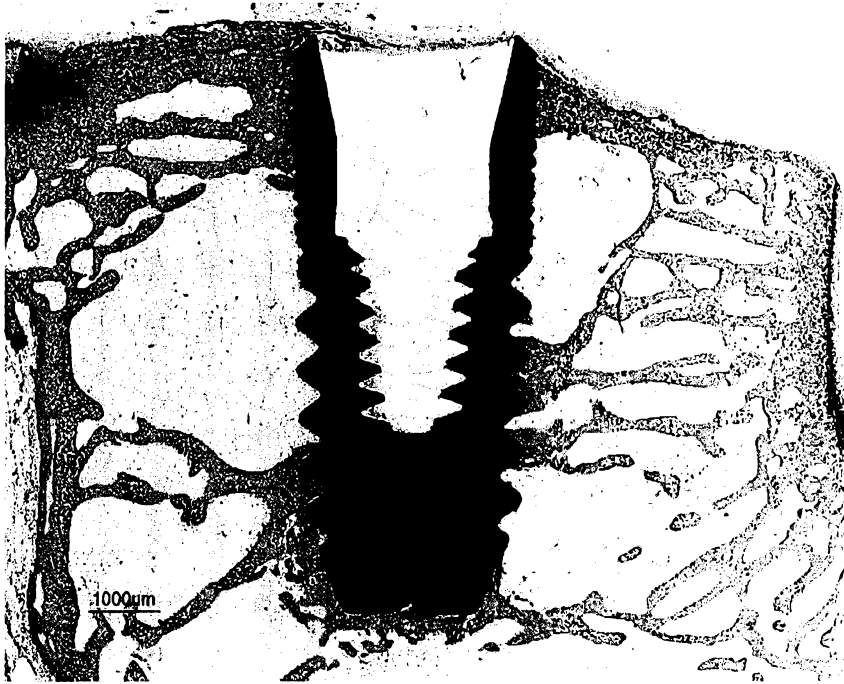


Fig. 23a

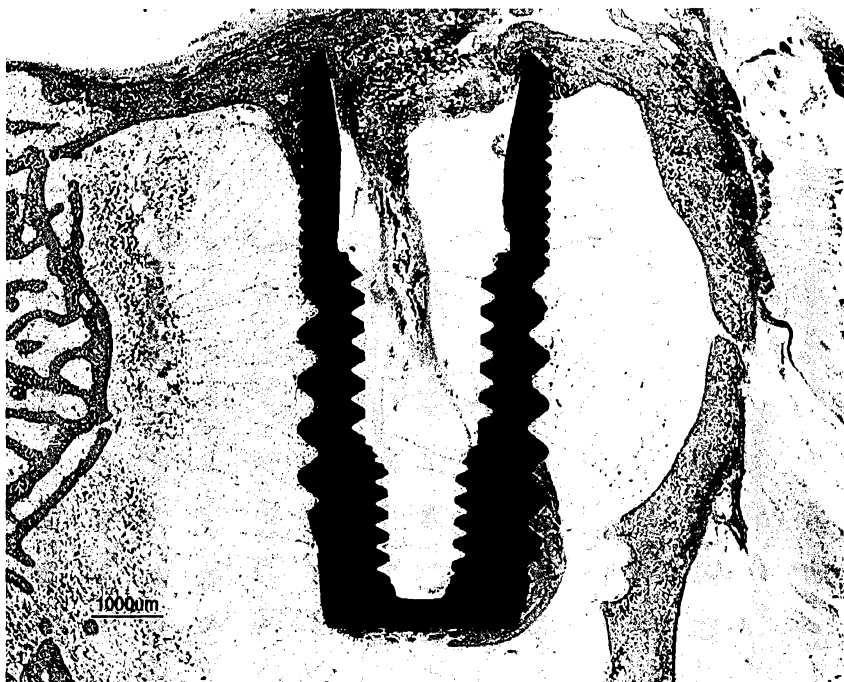


Fig. 23b

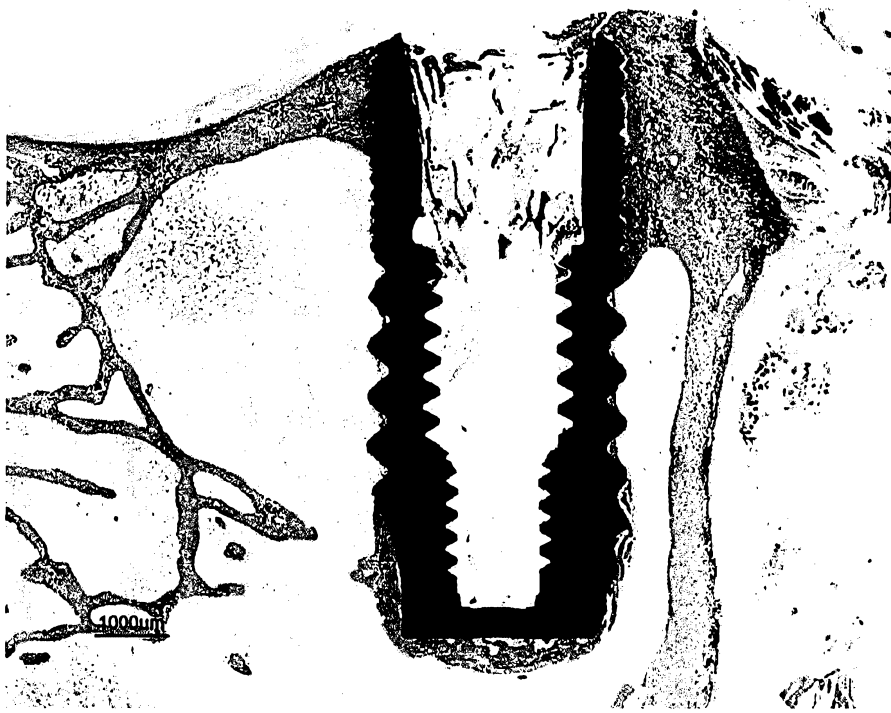


Fig. 24a

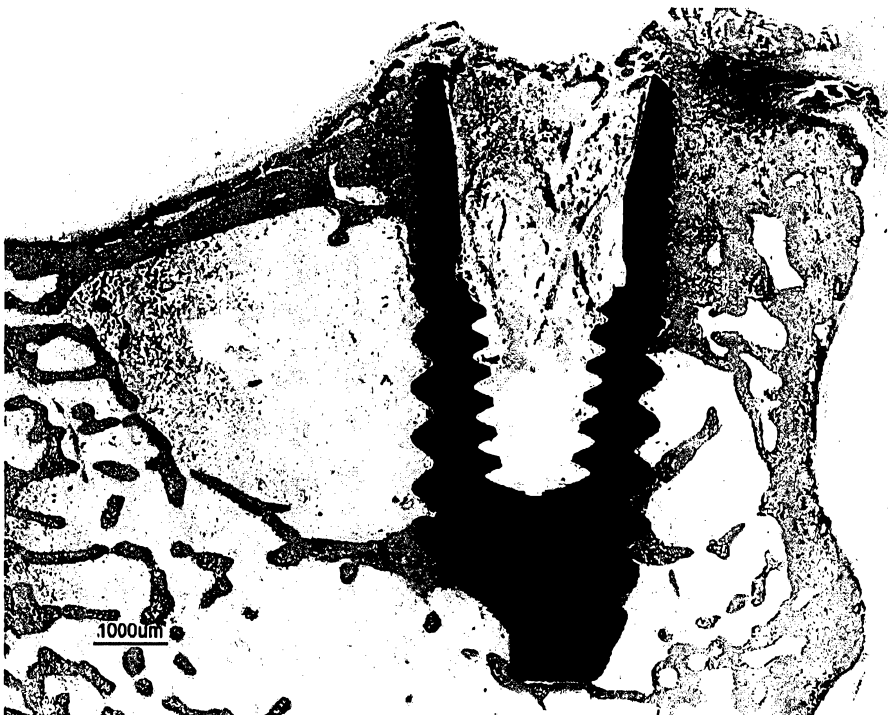


Fig. 24b

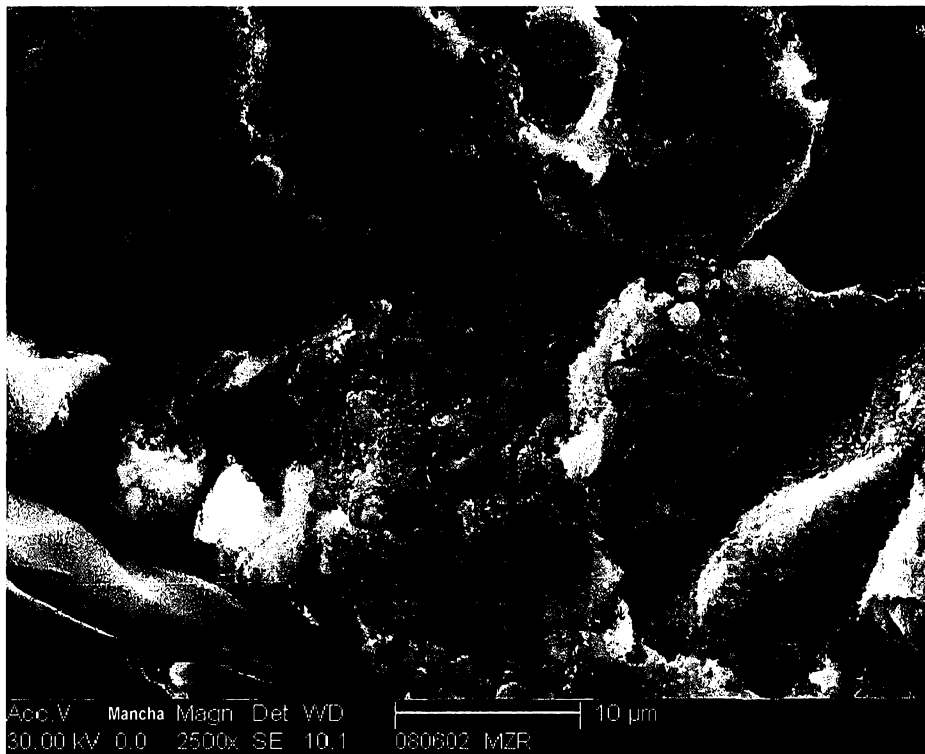


Fig. 25a

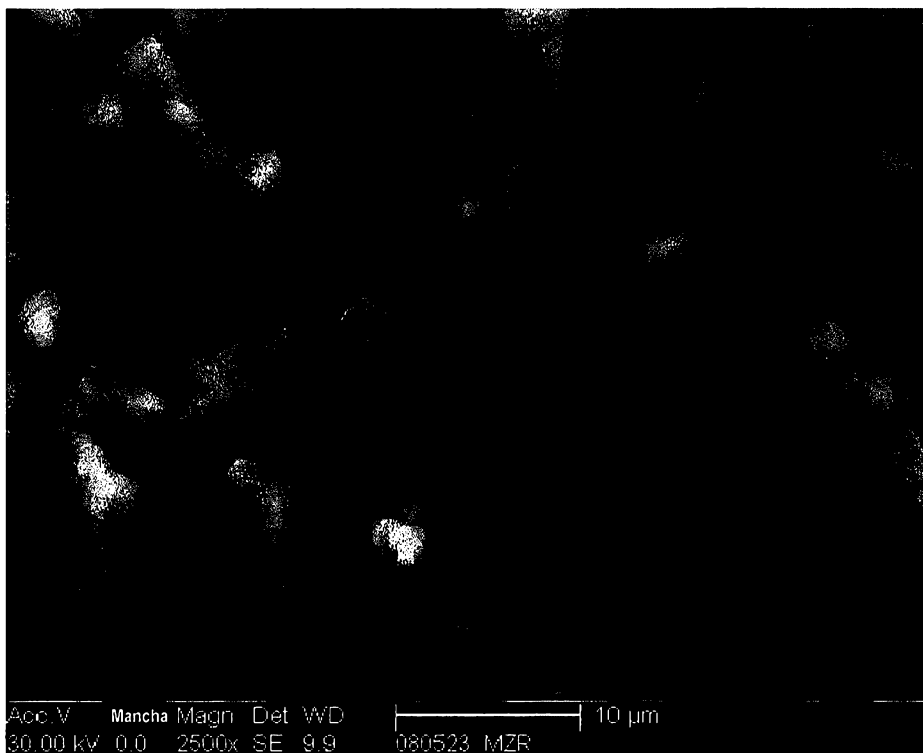


Fig. 25b

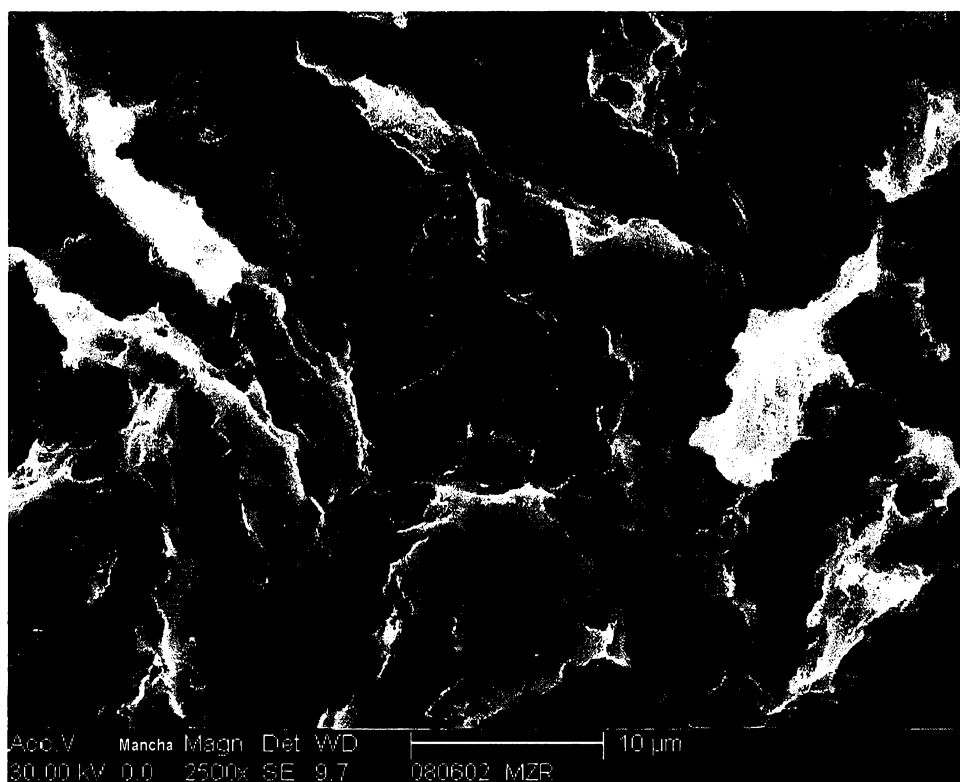


Fig. 26a

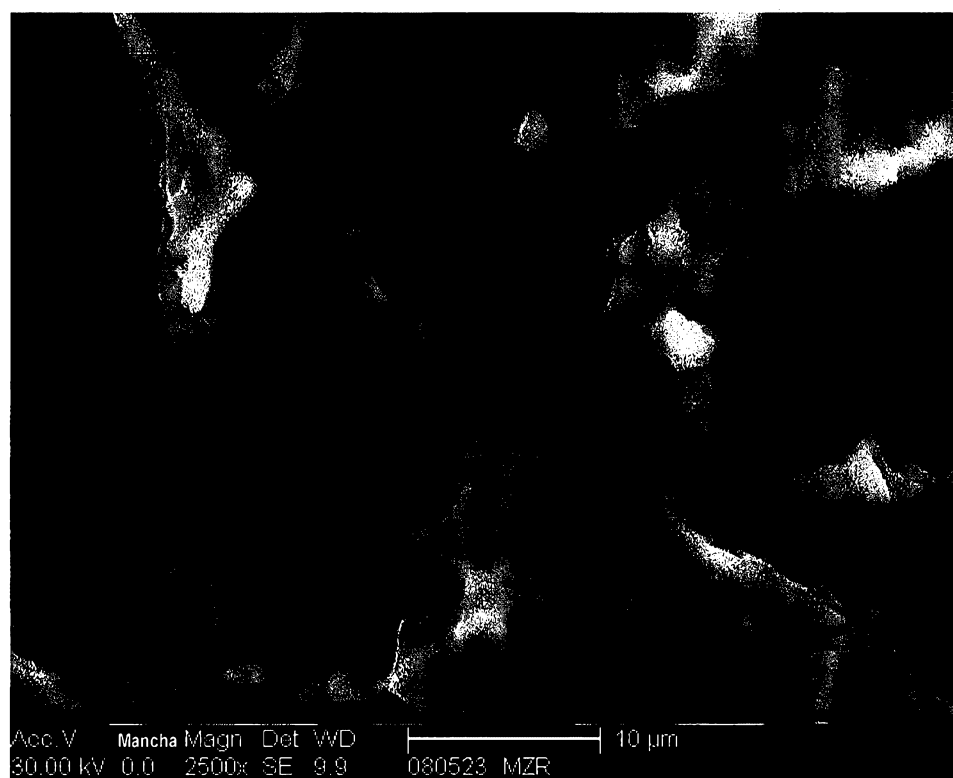


Fig. 26b

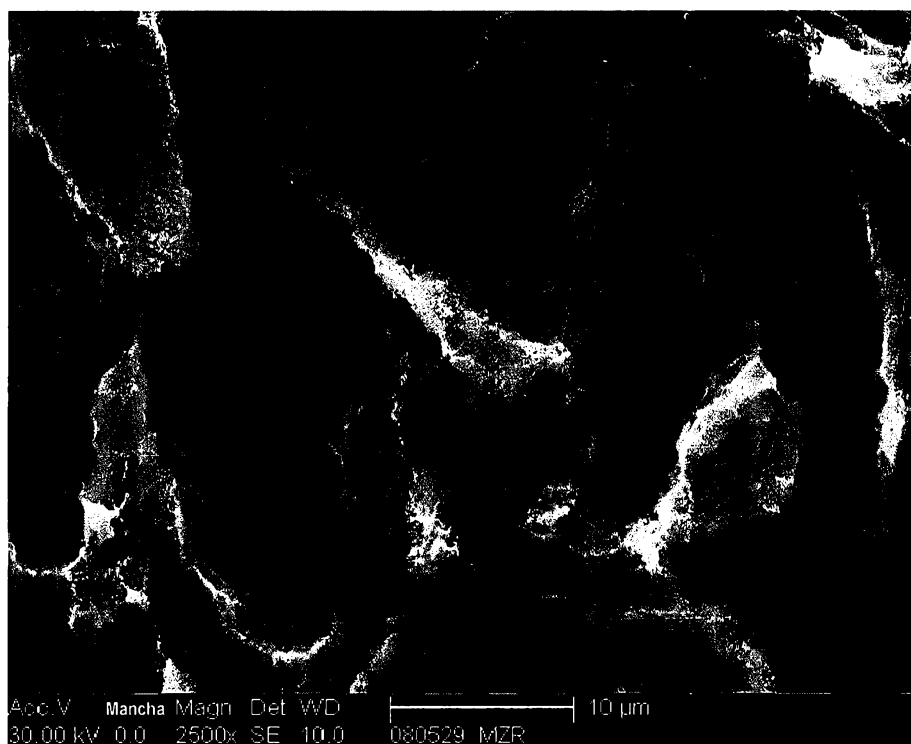


Fig. 27a

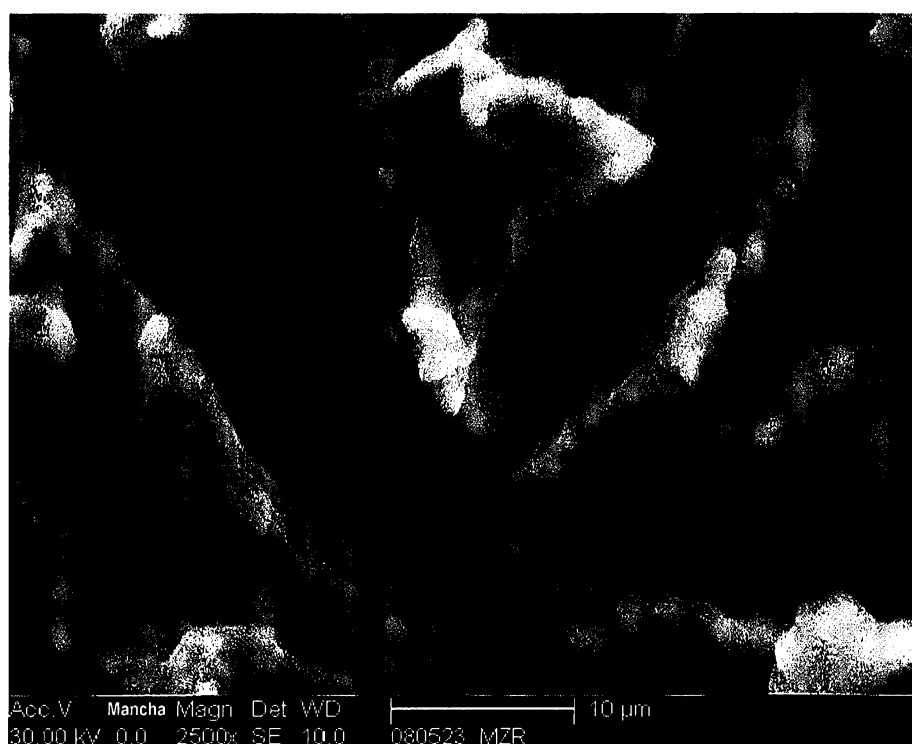
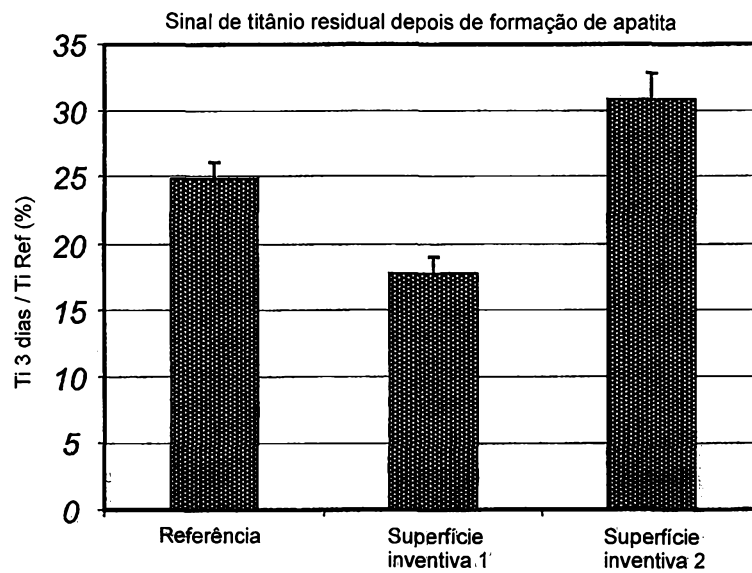
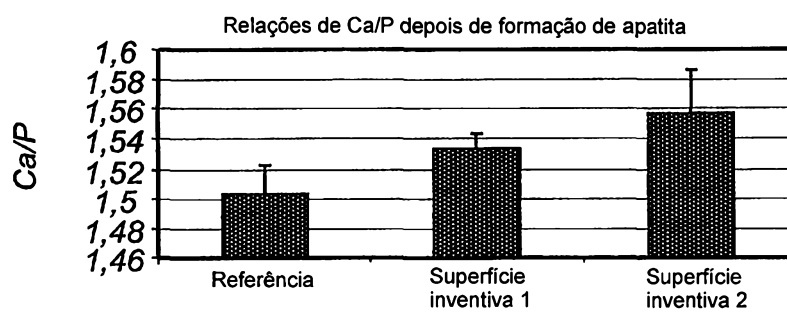


Fig. 27b

*Fig. 28**Fig. 29*