(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 726 355**

(51) Int. CI.:

A61L 2/00	(2006.01)	***A61B 17/86***	(2006.01)
A61L 27/06	(2006.01)	***C23C 26/00***	(2006.01)
A61C 8/00	(2006.01)	***C23C 30/00***	(2006.01)
A61C 8/02	(2006.01)	***C23G 1/10***	(2006.01)
A61L 27/32	(2006.01)		
A61L 27/10	(2006.01)		
A61K 6/04	(2006.01)		
A61F 2/00	(2006.01)		
A61F 2/30	(2006.01)		
A61K 6/033	(2006.01)		

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **10.11.2006 PCT/US2006/044000**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.05.2007 WO07059038**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **10.11.2006 E 06837452 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **27.02.2019 EP 1962914**

(54) Título: **Deposición de nanopartículas discretas en una superficie de implante**

(30) Prioridad:

14.11.2005 US 736269 P
04.05.2006 US 797810 P

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.10.2019

(73) Titular/es:

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

(72) Inventor/es:

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

(74) Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Deposición de nanopartículas discretas en una superficie de implante

REFERENCIA CRUZADA A SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/736.269, presentada el 14 de noviembre de 2005, y la solicitud provisional de Estados Unidos n.º 60/797.810, presentada el 4 de mayo de 2006.

Campo de la invención

La presente invención se refiere generalmente a implantes y, en particular, a implantes dentales que tienen partículas de fosfato de calcio nanocristalinas discretas depositadas en el anterior y a los procedimientos de preparar los mismos.

Antecedentes de la invención

Se está volviendo habitual sustituir un diente desaparecido con un diente protésico que se coloca sobre y se une a un implante dental. Los implantes dentales están a menudo formados de metales y aleaciones metálicas, incluyendo titanio (Ti) y aleaciones de titanio. El implante dental sirve como una raíz artificial que se integra en la encía y el tejido óseo de la boca.

Para que el implante dental funcione satisfactoriamente, se requiere una osteointegración suficiente. En otras palabras, debe formarse y retenerse un enlace químico directo entre el implante y el hueso. Los materiales de la osteointegración pueden incorporarse sobre la superficie del implante para ayudar a potenciar el proceso de osteointegración. Los ejemplos no limitativos de materiales de osteointegración incluyen materiales cerámicos de fosfato de calcio tales como hidroxiapatito (HA) que es, concretamente, químicamente estable y osteoconductor.

Para proporcionar un rendimiento suficiente a largo plazo de un implante que tiene un compuesto de osteointegración sobre la superficie, debe haber una resistencia del enlace suficiente entre el implante y el compuesto. Además, el compuesto es, de forma deseable, suficientemente bioestable de tal manera que el índice de disolución del compuesto sea bajo.

Algunas técnicas existentes implican formar un revestimiento de HA generalmente delgado (por ejemplo, generalmente de menos de 10 micrómetros), otros fosfatos de calcio, u otros compuestos de osteointegración para mejorar la resistencia del enlace del revestimiento al implante. La pulverización con plasma y la pulverización catódica son dos técnicas principales que se han usado para depositar, por ejemplo, HA sobre un implante. La velocidad de disolución de HA en estos procedimientos, sin embargo, puede ser indeseablemente alta. Además, la interfase entre el HA y el implante es propensa a la fractura, que está a menudo producida por una mala adherencia del HA al implante metálico.

La publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0249472 desvela un procedimiento para revestir un implante con fosfato de calcio a nanoescala (por ejemplo, HA). Aunque eficaz, el procedimiento desvelado es peligroso porque requiere utilizar productos químicos muy inflamables y produce subproductos peligrosos (por ejemplo, residuos). Además, el procedimiento es ineficaz ya que requiere que el implante se revista en primer lugar con una capa que comprenda alcóxidos o silanos trifuncionales (es decir, aminopropiltrietoxisilano) para formar una superficie cargada positivamente del implante. A continuación se forma una segunda capa de revestimiento que comprende nanopartículas de HA cargadas negativamente sobre la primera capa de revestimiento.

Otros ejemplos de procedimientos para proporcionar implantes con partículas de hidroxiapatito se desvelan en los documentos US 6 129 928 A, US 6 652 765 B1 y TUANTUAN LI, JUNHEE LEE, TAKAYUKI KOBAYASHI, HIDEKI AOKI: "Hydroxyapatite coating by dipping method, and bone bonding strength", JOURNAL OF MATERIALS SCIENCE: MATERIALS IN MEDICINE, vol. 7, no. 6, 1 Junio 1996 (1996-06-01), páginas 355-357, XP002722556, ISSN: 1573-4838, DOI: 10.1007/BF00154548.

La presente invención se dirige a un implante mejorado que tiene fosfato de calcio nanocristalino discreto (por ejemplo, HA) depositado sobre la superficie del implante y a los procedimientos de formar el mismo.

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para formar un implante dental de acuerdo con la reivindicación 1.

La invención desvela también un procedimiento para formar una superficie nanocristalina sobre un implante de acuerdo con la reivindicación 5.

Breve descripción de los dibujos

Lo anterior y otras ventajas de la invención será evidente tras la lectura de la siguiente descripción detallada y tras la referencia a los dibujos.

La Fig. 1 es una vista lateral de un implante de acuerdo con una realización.
Las Figs. 2a, 2b, y 2c, son una vista lateral, una vista del extremo de inserción, y una vista del extremo gingival,

respectivamente, de un implante de acuerdo con una segunda realización.
Las Figs. 3a, 3b, y 3c, son una vista lateral, una vista del extremo de inserción, y una vista del extremo gingival, respectivamente, de un implante de acuerdo con una tercera realización.
Las Figs. 4a y 4b son una vista lateral, una vista del extremo, y una vista en sección transversal, respectivamente, de un implante de acuerdo con una cuarta realización.
La Fig. 5 es un diagrama de flujo que detalla un procedimiento para formar un implante de acuerdo con una realización de la presente invención. La Fig. 6 es una vista lateral del implante de la Fig. 1 con una superficie externa rugosificada.
La Fig. 7a es un diagrama de flujo que detalla un procedimiento para formar un implante de acuerdo con otra realización de la presente invención.
La Fig. 7b es un diagrama de flujo que detalla un procedimiento para formar un implante de acuerdo con otra realización más de la presente invención.
La Fig. 8a es una imagen de un microscopio electrónico de barrido de emisión de campo (FESEM) que muestra nanopartículas de hidroxiapatito a 10 kX.
La Fig. 8b es una imagen FESEM que muestra nanopartículas de hidroxiapatito a 30 kX.
Las Figs. 9-13 son imágenes FESEM que muestran nanopartículas de hidroxiapatito a 30 kX depositadas sobre un implante superficial utilizando diversos procedimientos de la presente invención.

Descripción detallada

La presente invención se dirige a implantes que tienen partículas nanocristalinos discretas de fosfato de calcio depositadas sobre los mismos y procedimientos para fabricar los mismos. En el contexto de la presente invención, un implante significa un dispositivo previsto para colocarse dentro de un cuerpo humano tal como para conectar estructuras esqueléticas (por ejemplo, un implante de cadera) o para servir como fijación de una parte del cuerpo (por ejemplo, una fijación para un diente artificial). Aunque el resto de la presente solicitud se dirige a un implante dental, se contempla que la presente invención pueda también ser de aplicación a otros implantes (por ejemplo, médicos).

La Fig. 1 muestra un implante dental 10 convencional que incluye una parte de cabeza 12, un extremo inferior 14, y una parte inferior 16 roscada. El implante 10 puede estar hecho, por ejemplo, de titanio, tantalio, cobalto, cromo, acero inoxidable, o aleaciones de los mismos. Se contempla que también se puedan usar otros materiales tales como cerámicas o combinaciones de un material cerámico con titanio. Las Figs. 2a-c, 3a-c, y 4a-b, que se analizan a continuación, describen diseños alternativos del implante que también se pueden utilizar en la presente invención.

En el implante 10 de la Fig. 1, la parte de cabeza 12 incluye una característica no rotacional. En la realización mostrada, la característica no rotacional incluye un collarín poligonal 20 que se puede acoplar a una herramienta que atornilla el implante 10 en el tejido óseo. En la realización ilustrada, el collarín poligonal 20 es hexagonal. El collarín poligonal 20 también se puede utilizar para acoplamiento no rotacional en la correspondientemente cavidad conformada de un componente de restauración o protésico que está unido al implante 10.

El exterior de la parte inferior 16 roscada facilita la unión al hueso o a la encía. La parte inferior 16 roscada incluye una rosca 18 que produce una pluralidad de vueltas alrededor del implante 10. La parte inferior 16 roscada puede incluir además una región autorroscante con bordes de corte 17 crecientes que permiten que el implante 10 se instale sin necesidad de un tapón óseo. Estos bordes de corte 17 crecientes se describen detalladamente en la patente de Estados Unidos n.º 5.727.943, titulada "Self-Tapping, Screw-Type Dental Implant,".

Las Figs. 2a-c desvelan un implante 36 que se diferencia del implante 10 de la Fig. 1 en los detalles de los bordes de corte 17' y el contorno de las roscas que definen el exterior de la parte inferior 16' roscada. Cuando se mira en sección transversal (véase la Fig. 1b), la superficie exterior 16' roscada es no circular en la zona de las roscas y/o los valles entre las roscas. Este tipo de estructura roscada se describen detalladamente en la patente de Estados n.º 5.902.109, titulada "Reduced Friction, Screw-Type Dental Implant".

En las Figs. 3a-c, se ilustra un implante 41 que tiene un diámetro mayor en la región de la parte inferior 42 roscada. El diámetro está en el intervalo de aproximadamente 4,5 mm a aproximadamente 6,0 mm, siendo el diámetro de 5,0 mm una dimensión bastante habitual para un implante de diámetro grande. Dicho implante 41 es útil para encajar uno o ambos huesos corticales para proporcionar estabilidad mejorada, especialmente durante el período de tiempo posterior a la instalación.

Las Figs. 4a-b ilustran un implante 110 de acuerdo con otra realización que se puede usar con la presente invención. El implante 110 incluye una sección central 114 diseñada para extenderse a través de las encías. Preferentemente, tiene una superficie lisa que incluye un revestimiento de nitruro de titanio, de forma que el titanio o aleación de titanio subyacentes no se vea fácilmente desde la encía. El implante 110 también incluye una parte roscada 120 que puede incluir varias estructuras de rosca, y preferentemente está raspada para aumentar el proceso de osteointegración. Se contempla que otros implantes distintos a los ilustrados en las Figs. 1-4 se puedan usar en la presente invención.

De acuerdo con la presente invención, una deposición de nanopartícula se encuentra por encima de al menos una parte (por ejemplo, la parte inferior roscada) de la superficie de un implante. En una realización, la deposición de nanopartículas es un material que fomenta la osteointegración. entre el implante y el material óseo (por ejemplo, material óseo humano). Un material adecuado es un material de fosfato de calcio, tal como hidroxiapatito (HA). En una realización, la deposición de nanopartículas incluye nanocristales de HA que tienen dimensiones comprendidas de

aproximadamente 10 nanómetros a aproximadamente 150 nanómetros. En otra realización, los nanocristales de HA tienen dimensiones comprendidas de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros.

Volviendo ahora a la Fig. 5, se define un procedimiento general para depositar nanopartículas de fosfato de calcio sobre la superficie de un implante, de acuerdo con una realización de la presente invención. En la etapa s200, se proporciona un implante. Al menos, una parte de la superficie del implante se raspa en la etapa s201. Como ejemplo, la Fig. 6 muestra el implante 10 de la Fig. 1 que tiene una superficie rugosificada 130. A continuación, nanopartículas discretas que comprenden un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración se depositan a continuación sobre la superficie rugosificada del implante en etapa s202.

En referencia ahora a la Fig. 7a, se ilustra otro procedimiento general para formar un implante de acuerdo con otra realización de la presente invención. Un implante que comprende titanio, una aleación de titanio (por ejemplo, aleación de titanio 6AL-4V ELI), acero inoxidable, material cerámico, o similar, se proporciona en la etapa s250. En la etapa s254, nanopartículas discretas que comprenden un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración (por ejemplo, nanocristales de HA) se depositan a continuación sobre la superficie rugosificada del implante. A continuación, el implante se puede enjuagar con agua de ósmosis inversa/desionizada (OI/DI) para eliminar los disolventes residuales y el HA en la etapa s258. A continuación, el implante se seca en la etapa s264.

En referencia a la Fig. 7b, un procedimiento más detallado para depositar nanocristales de HA sobre la superficie de un implante dental se ilustra de acuerdo con otra realización de la presente invención. Un implante dental roscado que comprende titanio, una aleación de titanio (por ejemplo, aleación de titanio 6AL-4V ELI), acero inoxidable, o similar, se proporciona en la etapa s300. La superficie del implante dental está por lo general limpia y seca. Una parte inferior roscada del implante se ataca químicamente para eliminar una capa de óxido natural de la superficie del implante en la etapa s301. La capa de óxido natural se puede eliminar mediante una primera solución ácida, que puede incluir una solución acuosa de ácido fluorhídrico. La parte inferior roscada se ataca después con ácido para formar una superficie rugosificada en la etapa s302. La etapa de ataque químico puede incluir una mezcla de ácidos sulfúrico y clorhídrico. La superficie rugosificada forma una matriz sustancialmente uniforme de irregularidades a microescala para mejorar la integración del implante con el hueso u otras interfases biológicas. Debe entenderse que "microescala", tal como se usa en el presente documento, describe un artículo o característica que generalmente se mide en micrómetros tales como, por ejemplo, de 1 micrómetro a 100 micrómetros. Las irregularidades pueden incluir elementos cónicos a microescala y por lo general tienen alturas de pico a valle no superiores a aproximadamente 20 micrómetros y tienen preferentemente de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros. Este tipo de procedimiento de desbastado utilizado sobre el titanio comercial puro (CP) se describe detalladamente en la patente de Estados Unidos n.º 5.876.453 titulada "Implant Surface Preparation". Un procedimiento de desbastado adicional usado sobre la aleación Titanium 6AL-4V ELI se describe detalladamente en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0265780 titulada "Surface Treatment Process for Implants Made of Titanium Alloy". Se contempla que se puedan usar otras técnicas de desbastado superficial que incluyen, aunque no de forma limitativa, chorro de arena y pulverización con plasma de titanio. Después de estas etapas de ataque con ácido, el implante se puede enjuagar a continuación con agua desionizada caliente (por ejemplo, 70 °C a 100 °C) para eliminar los posibles restos de ácido y mejorar potencialmente los grupos de hidróxido de titanio sobre la superficie en la etapa s304.

Los nanocristales de HA se depositaron a continuación sobre la superficie del implante en la etapa s306. Los nanocristales de HA se pueden introducir sobre la superficie rugosificada del implante en forma de un coloide. Una cantidad representativa de HA en el coloide está normalmente comprendida en el intervalo de aproximadamente 0,01 por ciento en peso a aproximadamente 1 por ciento en peso (por ejemplo, 0,10 por ciento en peso). Para formar el coloide, los nanocristales de HA se pueden combinar en solución con un disolvente de 2-metoxietanol y dispersarse y desaglomerarse por medio de ultrasonidos. El pH de la solución coloidal se puede ajustar con hidróxido de sodio, hidróxido de amonio, o similares, en el orden de aproximadamente 7 a aproximadamente 13. De esta forma, la solución coloidal puede incluir nanocristales de HA, 2-metoxietanol, y un regulador del pH (por ejemplo, hidróxido de amonio, y/o hidróxido de sodio).

Cuando se prepara una solución de nanocristales de HA, el material en bruto de nanocristales de HA se puede refinar para conseguir una solución madre con aglomeración limitada de cristales. De acuerdo con un procedimiento, el materia BABI-HAP-N20-E HA, fabricado por Berkley Advanced Biomaterials (Berkley, California), se seca para formar una torta. A continuación, la torta se tritura mecánicamente para obtener un polvo fino y posteriormente se combina con una solución de 2-metoxietanol. A continuación, la solución se dispersa ultrasónicamente para desaglomerar los nanocristales de HA. A continuación, la solución se deja sedimentar y se decanta. Una parte superior de la solución sedimentada se usa como solución madre para fabricar una solución de deposición. La solución madre se analiza para confirmar la distribución del tamaño de partícula y la concentración de HA. Una distribución del tamaño de partícula adecuada (volumen), tal como se indica mediante un dispositivo Nanotrac 150 (Microtrac, Inc., North Largo, Florida) tiene una D10 (percentil décimo de la distribución) de menos de 150 nanómetros, una D50 (percentil quincuagésimo de la distribución) de menos de 300 nanómetros, y una D90 (percentil nonagésimo de la distribución)) de menos de 900 nanómetros.

La solución de deposición se prepara combinando la solución madre de nanocristales de HA adecuadamente dimensionados en 2-metoxietanol con más 2-metoxietanol para conseguir una concentración deseada. Uno de dichos intervalos de concentración van de aproximadamente 0,08 por ciento en peso a aproximadamente 0,12 por ciento en peso de HA en 2-metoxietanol. Se contempla que la concentración de HA pueda ser menor del 0,08 por ciento en

peso o mayor del 0,12 por ciento en peso, siempre que el resto de variables (por ejemplo, tiempo de inmersión y pH) se han modifiquen en consecuencia.

El pH de la solución de deposición se puede ajustar con, por ejemplo, hidróxido de amonio. Soluciones más básicas aceleran por lo general el proceso de deposición y permiten que partículas más grandes se depositen sobre la superficie del implante. Las concentraciones adecuadas pueden estar comprendidas entre aproximadamente 0,05 por ciento en peso a aproximadamente 0,1 por ciento en peso de hidróxido de amonio. Una combinación del 25 % en peso de la solución de deposición de pH ajustado con agua desionizada tiene por lo general un pH de aproximadamente 9 a aproximadamente 11.

A continuación, los nanocristales de HA se depositan sobre la superficie del implante, mediante, por ejemplo, inmersión del implante en la solución coloidal. La solución se puede mezclar inicialmente, pero generalmente está en reposo durante la deposición. Por ejemplo, el implante se puede sumergir en la solución coloidal durante varias horas (por ejemplo, de 2 horas a 4 horas). La deposición se puede realizar a temperaturas normalmente ambiente o a temperaturas superiores o inferiores a la temperatura ambiente. Los nanocristales de HA se unen directamente al hidróxido de titanio y/o al óxido de titanio.

El tiempo de inmersión y la concentración de HA se encuentran entre los diferentes factores que afectan la velocidad de deposición de los nanocristales de HA sobre la superficie del implante. La inmersión del implante en una solución que tiene una concentración de aproximadamente 0,1 por ciento en peso de HA y un pH de aproximadamente durante de aproximadamente 10 a aproximadamente 60 minutos, por ejemplo, da como resultado de forma típica una cobertura de deposición de aproximadamente 40 % aproximadamente 60 % de la superficie del implante. Tiempos de inmersión más prolongados proporcionan por lo general mejor cobertura y pueden formar una capa de revestimiento sobre la superficie del implante. Inversamente, tiempos de inmersión más cortos generalmente disminuyen la cantidad de material depositado sobre la superficie del implante. Las soluciones que tienen concentraciones de nanocristales de HA más bajas requieren por lo general tiempos de inmersión más prolongados, mientras que las soluciones que tienen concentraciones de nanocristales de HA más altas requieren por lo general tiempos de inmersión más cortos.

Otro factor que afecta la velocidad y la cantidad de deposición de nanocristales de HA sobre la superficie del implante es el pH de la solución de deposición. El pH de la solución también afecta, en cierta medida, al tamaño de los nanocristales de HA que se depositan sobre el implante. A un pH ácido (es decir, menor de 7), la velocidad de deposición es generalmente lenta, y el tamaño promedio de las partículas depositadas sobre la superficie del implante generalmente disminuye. A un pH neutro (aproximadamente 7), la deposición se produce relativamente lentamente. Por ejemplo, si se usa una solución de deposición que tiene una concentración de HA de aproximadamente 0,1 por ciento en peso, el implante deberá estar sumergido durante aproximadamente de 2 horas a aproximadamente 4 horas para conseguir una cobertura de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %. Adicionalmente, las partículas depositadas sobre la superficie son generalmente más pequeñas (aproximadamente 20 nanómetros) y más uniforme. A un pH elevado (es decir, superior a 9), el tamaño de los nanocristales de HA depositados es generalmente más grande, comprendido entre aproximadamente 20 nanómetros y aproximadamente 150 nanómetros. El tiempo de procesamiento para una solución que tiene una concentración de HA de aproximadamente un 0,1 por ciento en peso y un pH superior a aproximadamente 9 es también generalmente más corto, con un tiempo de inmersión de 60 minutos que da como resultado una cobertura de deposición de aproximadamente 40 % a aproximadamente 60 %.

A continuación, el implante se puede enjuagar con agua de ósmosis inversa/desionizada (OI/DI) para eliminar el disolvente residual y el HA en la etapa s308. A continuación, el implante se seca (por ejemplo, se seca en el horno). En la etapa opcional s310, el implante se puede curar térmicamente después para sinterizar el HA a una temperatura comprendida de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 500 °C (por ejemplo, de aproximadamente 100 °C).

A continuación se pueden llevar a cabo acciones adicionales para corregir la posible decoloración estética de los implantes que puede aparecer durante el procedimiento de deposición de los nanocristales de HA sobre el implante. Por ejemplo, en la etapa s312, el implante se enjuaga en agua desionizada a un intervalo de temperatura de aproximadamente 40 °C a agua desionizada 80 °C para eliminar las posibles manchas de agua que se puedan haber formado sobre el implante. A continuación, el implante se puede secar. Por ejemplo, el implante se puede secar en horno a una temperatura comprendida de aproximadamente 80 °C a aproximadamente 500 °C en la etapa s314.

La superficie del implante se puede caracterizar usando microscopía electrónica de barrido con emisión de campo (FESEM). Dependiendo de la resolución del instrumento, la deposición de las nanopartículas se puede observar, de forma típica, con aumentos superiores a 10kX (por ejemplo, 30 kX). La cantidad de cobertura de deposición nanocristalina discreta se puede analizar realizando un análisis de contraste de fases en las imágenes FESEM usando un programa informático. La adhesión de los nanocristales a la superficie de un implante se puede comprobar mediante un ensayo funcional o con técnicas novedosas tales como ensayo de la resistencia a la adhesión (por ejemplo, resistencia de cizalladura) usando microscopía de fuerza atómica y un haz calibrado a escala de longitud nanométrica de nitruro de silicio (SiN) con una sonda o punta revestida de diamante.

De acuerdo con otro procedimiento, que se describe en el presente documento, las nanopartículas discretas (por ejemplo, nanocristales de HA) se depositan sobre la superficie de un implante sin rugosificar primero la superficie del implante. En este caso, el implante se mecaniza, y su configuración superficial final es generalmente lisa, en comparación con las etapas de ataque con ácido anteriormente descritas.

Las soluciones coloidales citadas en los Ejemplos 1-10 siguientes se prepararon usando los procedimientos anteriormente definidos anteriormente. Una vez que los nanocristales de HA se depositan sobre la superficie del implante en los Ejemplos 1-10, los implantes se secaron en el horno a una temperatura de aproximadamente 100 °C.

Ejemplo 1

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

La superficie del implante 400 que se muestra en las Figs. 8a, 8b se raspó utilizando un procedimiento de ataque con ácido cítrico, descrito en la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 11/361.286 para producir una superficie de Osseotite®. El procedimiento de desbastado dio como resultado irregularidades 404 que tenían alturas de pico a valle no superiores a 10 micrómetros. Los nanocristales de HA 402 se depositaron sobre la superficie del implante 400 utilizando una solución coloidal. La solución coloidal incluyó aproximadamente un 0,07 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El implante 400 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 4 horas. La deposición resultante de nanocristales de HA 402 sobre el implante 400 se muestra en las Figs. 8a, 8b.

Ejemplo 2

La Fig. 9a es una imagen de un microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales de HA 502 tras depositarse sobre la superficie de un implante 500. La imagen de la Fig. 9a se tomó a 30 kX utilizando un FESEM.

El implante 500 utilizado en la Fig. 9a estaba comprendido por una aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 500 que se muestra en la Fig. 9a se desbastó usando el doble procedimiento de ataque químico descrito en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0265780. Los nanocristales de HA 502 se depositaron sobre la superficie del implante 500 utilizando una solución coloidal descrita anteriormente que incluía aproximadamente un 0,10 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El implante 500 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 150 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales de HA 502 sobre el implante 500 se muestra en la Fig. 9a.

Ejemplo 3

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

El procedimiento usado para depositar los nanocristales 552 de HA sobre la superficie del implante 550 fue generalmente similar al procedimiento usado en el Ejemplo 2. Sin embargo, a diferencia del procedimiento del Ejemplo 2, el pH de la solución coloidal del Ejemplo 3 se ajustó con hidróxido de amonio al 0,10 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estaba entre 9 y 10 cuando se midió en aproximadamente un 25 por ciento en peso en H_2O desionizada. El implante 550 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 60 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales de HA 552 sobre el implante 550 se muestra en la Fig. 9b.

Como se muestra en la Fig. 9b, la deposición de nanocristales de HA 552 sobre la superficie del implante 550 es comparable a la del implante 500 de la Fig. 9a. Sin embargo, el tiempo de inmersión del implante 550 fue considerablemente más corto. Por tanto, ajustar el pH para formar una solución más básica mostró acortar el tiempo de procesamiento requerido para la deposición de los nanocristales de HA 552 sobre la superficie del implante.

Ejemplo 4

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

El procedimiento usado para depositar los nanocristales de HA 602 sobre la superficie del implante 600 fue similar al procedimiento usado en el Ejemplo 3. Sin embargo, a diferencia del implante 550 del Ejemplo 3, la superficie del implante 600 que se muestra en la Fig. 9c no se desbastó. En su lugar, la superficie del implante 600 se mecanizó, y su configuración superficial final antes de depositar los nanocristales de HA 602 fue generalmente lisa.

Como se muestra en la Fig. 9c, la deposición de nanocristales de HA 602 sobre la superficie del implante 600 es comparable a la de los implantes 500, 550 de las Figs. 9a y 9b respectivamente. Por tanto, la deposición adecuada de los nanocristales de HA sobre una superficie de implante puede producirse sin rugosificar la superficie del implante antes de la deposición.

Ejemplo de Referencia 5

La Fig. 9d es una imagen de un microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales de HA 652 tras

depositarse sobre la superficie de un implante 650. La imagen de la Fig. 9d se tomó a 30 kX utilizando un FESEM.

El procedimiento usado para depositar los nanocristales de HA 652 sobre la superficie del implante 650 fue similar al procedimiento usado en el Ejemplo 3. Sin embargo, el implante 650 usado en la Fig. 9d estaba hecho de acero inoxidable 316 de tal manera que este podría usarse, por ejemplo, sobre un tornillo cortical. La superficie del sustrato no se desbastó antes de la deposición. El implante 650 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 120 minutos a temperatura ambiente. La deposición resultante de nanocristales de HA 652 sobre el implante 650 se muestra en la Fig. 9d.

Como se muestra en la Fig. 9d, la cantidad de nanocristales de HA 652 depositados sobre la superficie del implante 650 es comparable a la de las Figs. 9a-c. Por tanto, la deposición adecuada de nanocristales de HA sobre una superficie del implante puede producirse en implantes que contienen metales diferentes del titanio y las aleaciones de titanio (por ejemplo, acero inoxidable).

Ejemplo 6

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

El implante 700 utilizado en la Fig. 10a estaba formado por una aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 700 que se muestra en la Fig. 10 se desbastó usando el doble procedimiento de ataque químico descrito en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0265780. Los nanocristales de HA 702 se depositaron sobre la superficie del implante 700 utilizando una solución coloidal que incluía aproximadamente un 0,80 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio al 0,01 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estaba entre 8 y 9 cuando se midió en aproximadamente un 25 por ciento en peso en H_2O desionizada. El implante 700 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 55 minutos a una temperatura de aproximadamente 18 °C. La deposición resultante de nanocristales 702 de HA sobre el implante 700 se muestra en la Fig. 10.

El procedimiento del Ejemplo 6 utilizó una concentración más baja de nanocristales de HA (es decir, 0,08 por ciento en peso) y una concentración relativamente baja de hidróxido de amonio (es decir, 0,01 por ciento en peso). La deposición de los nanocristales 702 de HA sobre la superficie del implante 700, sin embargo, es comparable a la de las Figs. 9a-d.

Ejemplo 7

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

El implante 750 utilizado en la Fig. 11 estaba formado por una aleación de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 750 que se muestra en la Fig. 11 se desbastó usando el doble procedimiento de ataque químico descrito en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0265780. Los nanocristales de HA 752 se depositaron sobre la superficie del implante 750 utilizando una solución coloidal que incluía aproximadamente un 0,12 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio al 0,30 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estaba entre 10 y 11 cuando se midió en aproximadamente un 25 por ciento en peso en H_2O desionizada. El implante 550 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 70 minutos a una temperatura de aproximadamente 30 °C. La deposición resultante de nanocristales de HA 752 sobre el implante 750 se muestra en la Fig. 11.

El procedimiento del Ejemplo 7 utilizó una concentración más alta de nanocristales de HA (es decir, 0,12 por ciento en peso) que la del Ejemplo 6 (es decir, 0,08 por ciento en peso). El procedimiento del Ejemplo 7 aumentó también sustancialmente la concentración de hidróxido de amonio (es decir, 0,30 por ciento en peso) en comparación con el procedimiento del Ejemplo 6. La deposición de los nanocristales 752 de HA sobre la superficie del implante 750, sin embargo, es comparable a la de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 8

La Fig. 12a es una imagen de un microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales de HA 780 tras depositarse sobre la superficie de un implante 775. La imagen de la Fig. 12a se tomó a 30 kX utilizando un FESEM.

El implante 775 utilizado en la Fig. 12a estaba formado por titanio CP. La superficie del implante 775 que se muestra en la Fig. 12a se desbastó usando el doble procedimiento de ataque químico descrito en la patente de Estados Unidos n.º 5.876.453. Los nanocristales de HA 780 se depositaron sobre la superficie del implante 775 utilizando una solución coloidal que incluía aproximadamente un 0,1 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio al 0,05 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El pH de la solución ajustada estaba entre 9 y 10 cuando se midió en aproximadamente un 25 por ciento en peso en H_2O desionizada. El implante 775 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 11,5 minutos a temperatura ambiente. El tiempo de inmersión, 11,5 minutos, es relativamente bajo en comparación con el de los ejemplos anteriores. La deposición de los nanocristales de HA 780 sobre la superficie del implante 775, es generalmente menor que la de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 9

La Fig. 12b es una imagen de un microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales de HA 802 tras depositarse sobre la superficie de un implante 800 de titanio CP. La imagen de la Fig. 12b se tomó a 30 kX utilizando un FESEM.

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

Ejemplo 10

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

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

Ejemplo 11

La Fig. 13a es una imagen de un microscopio electrónico de barrido que muestra nanocristales de HA 852 tras depositarse sobre la superficie de un implante 850. La imagen de la Fig. 13a se tomó a 30 kX utilizando un FESEM.

El implante 850 utilizado en la Fig. 13a estaba compuesto de titanio 6AL-4V ELI. La superficie del implante 850 que se muestra en la Fig. 13a se desbastó usando el doble procedimiento de ataque químico descrito en la publicación de solicitud de patente de Estados Unidos n.º 2004/0265780. Los nanocristales de HA 852 se depositaron sobre la superficie del implante 850 utilizando una solución coloidal que incluía aproximadamente un 0,10 por ciento en peso de HA en un disolvente de 2-metoxietanol. El pH de la solución coloidal se ajustó con hidróxido de amonio al 0,05 por ciento en peso de hidróxido de amonio. El implante 850 se sumergió en la solución coloidal durante aproximadamente 11,5 minutos a temperatura ambiente.

La deposición resultante de nanocristales de HA 852 sobre el implante 850 se muestra en la Fig. 13a. El tiempo de inmersión, 11,5 minutos, es relativamente bajo en comparación con el de los ejemplos anteriores. La deposición de los nanocristales de HA 852 sobre la superficie del implante 850, es generalmente menor que la de los ejemplos anteriores.

Ejemplo 12

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

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

Ejemplo 13

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

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

Ensayo de laboratorio con animales

Se llevó a cabo un estudio animal para ensayar el comportamiento de algunos implantes que tienen nanocristales de HA depositados en la anterior. El estudio utilizó un ensayo de resistencia a la tracción de hueso a implante que compara

los resultados de dos grupos de control y seis grupos de ensayo. Los grupos de control incluyeron los implantes de la aleación de titanio atacada Osseotite® (6AL-4V ELI) e implantes de titanio comercialmente puros (CP). Tres de los grupos de ensayo incluyeron implantes de titanio CP atacados Osseotite® con nanocristales de HA depositados en la anterior. Los tres grupos de ensayo restantes incluyeron implantes de aleación de titanio atacada (6AL-4V ELI) Osseotite® con nanocristales de HA depositados en la anterior. Los grupos de ensayo difirieron en el nivel de la cubierta (ligera, media, y pesada) de los nanocristales de HA de los implantes respectivos. Se ensayaron doce implantes para cada uno de los seis grupos de ensayo y dos grupos del control.

Los implantes de titanio CP como los implantes 775, 800, 825 que se muestran en las Figs. 12a-c y se describen en los Ejemplos 8, 9, y 10 anteriores estuvieron también entre los implantes ensayados durante el estudio. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 8 (Fig 12a) estuvieron entre el grupo de los implantes de titanio CP Osseotite® que tienen cubierta ligera. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 9 (Fig. 12b) estuvieron entre el grupo de implantes de titanio CP Osseotite® que tienen cubierta media. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 10 (Fig. 12c) estuvieron entre el grupo de implantes de titanio CP Osseotite® que tienen cubierta pesada.

Los implantes de aleación de titanio como los implantes 850, 875, 900 que se muestran en las Figs. 13a-c y se describen en los Ejemplos 11, 12, y 13 anteriores estuvieron entre los implantes ensayados durante el estudio. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 11 (Fig 13a) estuvieron entre el grupo de los implantes de titanio 6AL-4V TRAP Osseotite® que tienen cubierta ligera. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 12 (Fig. 13b) estuvieron entre el grupo de implantes de titanio 6AL-4V TRAP Osseotite® que tienen cubierta media. Los implantes preparados de acuerdo con el Ejemplo 13 (Fig. 13c) estuvieron entre el grupo de implantes de titanio 6AL-4V TRAP Osseotite® que tienen cubierta pesada.

Se llevó a cabo el estudio del ensayo de resistencia a la tracción utilizando ratas como sujetos de ensayo. Los implantes se implantaron quirúrgicamente en ambos fémures de los sujetos de ensayo de una manera bicortical. A continuación se cerró el sitio del implante y se dejaron cicatrizar durante nueve días, tras los cuales se sacrificaron los sujetos de ensayo. A continuación se retiraron los fémures de los sujetos, y se prepararon las secciones transversales de hueso/implante para el ensayo de la resistencia a la tracción. A continuación se insertaron los alambres a través de la cavidad medular en ambos lados del implante. Los implantes se fijaron posteriormente en un sistema de ensayo Instron® Universal fabricado por Instron Corporation® (Burlington, Ontario). El alambre se estiró verticalmente con fuerza creciente hasta que el hueso se desprendió del implante. La cantidad máxima de fuerza antes de la rotura se midió en Newtons. A continuación el implante se giró 180 grados, y se repitió el ensayo en el otro lado del implante. Por tanto, estuvieron disponibles dos ensayos para cada implante.

Los resultados del ensayo indicaron diferencias estadísticamente significativas (nivel de confianza del 95 %) entre los valores medios de los grupos del control y cada uno de los correspondientes grupos de ensayo. Los valores medios de cada uno de los grupos de ensayo de implantes 6AL-4V ELI de aleación de titanio Osseotite® (cubierta ligera, media) requerían 10,8N (n = 23, desviación estándar = 5,32), 14,1 (n = 24, desviación estándar = 5,98), y 12,8N (n = 23, desviación estándar = 4,78) respectivamente, para separar el hueso del implante. Los valores medios de los grupos de ensayo titanio CO Osseotite® (cubierta ligera, media, pesada) requerían 8,2N (n = 24, desviación estándar = 4,21), 10,5N (n = 24, desviación estándar 4,38) y 11,6N (n = 24, desviación estándar = 4,89) más fuerza, respectivamente para separar el hueso del implante. Los valores medios de cada uno de los grupos de ensayo de los implantes 6AL-4V ELI de aleación de titanio Osseotite® (cubierta ligera, media, y pesada) requerían 157 %, 235 %, y 204 % más fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante que del grupo de control correspondiente. Los valores medios de cada uno de los grupos de ensayo de titanio CP Osseotite® (cubierta ligera, media, y pesada) requerían 901 %, 1178 %, y 1319 % más fuerza, respectivamente, para separar el hueso del implante que del grupo de control correspondiente. Por tanto, cualquier cantidad de cubierta del nanocristal de HA (es decir, ligera, media, y pesada) se mostró que era beneficiosa para el comportamiento de los implantes, y los implantes que tienen deposiciones del nanocristal de HA medias y pesadas se encontró que tenían un comportamiento ligeramente mejor que aquellos que tenían deposición ligera.

Resultados iniciales del ensayo clínico en seres humanos

Se llevó a cabo un estudio en seres humanos para comparar el comportamiento de los implantes que tienen nanocristales de HA depositados en los anteriores. Todos los implantes utilizados en el estudio eran implantes de evaluación del sitio (SEI) ELI 6AL-4V de aleación de titanio Osseotite® de 2 mm x 10 mm fabricados de forma personalizada que incluían una superficie desbastada atacada como se ha definido anteriormente. El grupo del control incluyó dieciséis SEI sin tratamiento adicional (Control-SEI). El grupo de ensayo incluyó dieciséis SEI con nanocristales de HA discretos depositados sobre la superficie desbastada (Ensayo-SEI).

El protocolo utilizado durante el ensayo clínico fue homologado por el Comité Ético de la Universidad de Chieti-Pescara, y todos los pacientes proporcionaron el consentimiento informado por escrito. Para asegurar el equilibrio y minimizar las diferencias en la densidad ósea y la biología del paciente, se colocaron un Control-SEI y un Ensayo-SEI en cada uno de los quince pacientes. Uno de los quince pacientes recibió un Control-SEI y un Ensayo-SEI adicionales para un total de cuatro SEI (paciente n.º 11 de la Tabla 1). Los SEI se colocaron usando un esquema aleatorizado, tanto en proximidad cercana entre sí en el mismo lado del maxilar posterior o en los sitios contralaterales. Después de 8±1 semanas de cicatrización, se unió un poste guía a cada uno de los SEI, y se retiraron los SEI utilizando un trépano con un diámetro interno de 4 mm. A continuación se evaluaron los SEI mediante microscopía óptica y microscopio de

barrido de láser confocal (CLSM).

Se observaron diferencias significativas entre el Control-SEI y el Ensayo-SEI. Por ejemplo, las observaciones histológicas en el Control-SEI mostraron la formación de hueso nuevo alrededor de la superficie del implante que no siembre estaba en contacto directo con el perímetro global de las roscas del implante. El hueso de nueva formación en el Ensayo-SEI, por otra parte, estaba en estrecho contacto con la superficie del implante y adaptado completamente a las microirregularidades de la superficie del implante.

Se llevó a cabo el análisis histomorfométrico del contacto entre hueso e implante (BIC) en cada uno del Control-SEI y Ensayo-SEI. En la Tabla 1 siguiente se resumen los resultados de los análisis.

Tabla 1

Paciente n.º	**% de BIC (Grupo de control)**	**% de BIC (Grupo de ensayo)**
1	4,3	45,1
2	54,1	0
3	40,0	52,0
4	24,0	65,1
5	3,0	23,0
6	15,3	22,4
7	30,3	15,0
8	19,6	47,7
9	8,1	53,1
10	7,2	47,0
11 (caso 1)	9,8	19,0
11 (caso 2)	19,8	13,5
12	53,1	22,0
13	13,0	7,1
14	18,1	19,0
15	0	16,3
Sumario (excluyendo pacientes con valores "0")		
N	14	14
Media	19,0	32,2
Dev. Est.	14,18	18,49
Mínimo	3,0	7,1
Máximo	53,1	65,1

Como se muestra en la Tabla 1, los resultados iniciales del ensayo indicaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores BIC medios del Control-SEI y los del Ensayo-SEI. Se sospecha la existencia de posibles artefactos de corte en un Control-SEI (Paciente n.º 15) y un Ensayo-SEI (paciente n.º 2), ambos de los cuales se retiraron sin ningún hueso circundante (BIC = 0). Excluyendo estos pacientes, el valor BIC medio para el Control-SEI fue de 19,0 (n = 14, desviación estándar = 14,18) y el valor BIC medio para el Ensayo-SEI fue de 32,2 (n = 14, desviación estándar = 18,49). Por tanto, el Ensayo-SEI que tiene nanocristales de HA discretos depositados se encontró que se llevaba a cabo sustancialmente mejor que el Control-SEI.

De acuerdo con los procedimientos de la presente invención, las nanopartículas de fosfato de calcio se unieron directamente a una capa de óxido de titanio y/o hidróxido de titanio formada en la superficie del implante. Por tanto, uno de los beneficios de la presente invención es que no requiere una molécula intermediaria (por ejemplo, un alcóxido o silanos trifuncionales tales como aminopropiltrietoxisilano) para unir las nanopartículas al implante. En su lugar, las nanopartículas se depositan usando un procedimiento en una etapa de exponer la superficie desbastada del implante a una solución coloidal que incluye las nanopartículas.

Aunque la presente invención se ha descrito generalmente con respecto a la parte del implante que entra en contacto con el tejido óseo, se contempla que las acciones de ataque, ataque químico, desbastado, y deposición descritas en el presente documento pueden llevarse a cabo en el implante completo.

Aunque la presente invención se ha descrito con referencia a una o más realizaciones particulares, los expertos en la materia reconocerán que se pueden realizar muchos cambios en la anterior sin apartarse del ámbito de la presente invención. Cada una de estas realizaciones se contempla como comprendida en el ámbito de la invención reivindicada, que se muestra en las siguientes reivindicaciones.

REIVINDICACIONES

1. Un procedimiento de conformación de un implante realizado de titanio o aleación de titanio, comprendiendo el procedimiento las acciones de:

atacar químicamente al menos una parte inferior roscada del implante para eliminar una capa de óxido natural;
atacar con ácido la parte inferior roscada para formar una superficie rugosificada que tenga una matriz uniforme de irregularidades a microescala que tengan alturas de pico a valle no superiores a aproximadamente 20 micrómetros; y
depositar nanocristales de hidroxiapatito discretos sobre la superficie rugosificada mediante la exposición de la superficie rugosificada a una solución que comprende disolvente de 2-metoxietanol y los nanocristales de hidroxiapatito.

2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que las irregularidades tienen una altura de pico a valle de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros.

3. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que las irregularidades incluyen elementos en forma de cono.

4. El procedimiento de la reivindicación 1 o 2, en el que la capa de óxido natural se elimina mediante una primera solución ácida, en el que la primera solución ácida es solución acuosa de ácido fluorhídrico y el acto de ataque químico incluye una mezcla de ácido sulfúrico y clorhídrico.

5. Un procedimiento de conformación de una superficie nanocristalina sobre un implante comprendiendo el procedimiento las acciones de:

rugosificar al menos una parte de la superficie del implante para formar una superficie rugosificada; y sin formar un alcóxido sobre la superficie rugosificada, depositar nanocristales discretos sobre la superficie rugosificada, comprendiendo los nanocristales un material que tiene una propiedad que promueve la osteointegración, incluyendo los nanocristales hidroxiapatito, teniendo los nanocristales de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros, en el que la deposición de nanocristales discretos sobre la superficie rugosificada se lleva a cabo mediante un procedimiento en una sola etapa que expone la superficie rugosificada a una solución coloidal de los nanocristales, y en el que la solución coloidal tiene una cantidad de hidroxiapatito en el intervalo de 0,01 por ciento en peso a 1 por ciento en peso y en el que la solución coloidal comprende un disolvente de 2-metoxietanol.

6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el implante se fabrica de un material seleccionado del grupo que consiste en tantalio, cobalto, cromo, titanio, acero inoxidable, aleaciones de los mismos, o material cerámico.

7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el implante es un implante dental.

8. El procedimiento de la reivindicación 5, 6 o 7, en el que la parte de la superficie del implante es una parte inferior roscada para facilitar la unión al hueso.

9. El procedimiento de la reivindicación 5, 6 o 7, en el que el acto de rugosificar la superficie del implante comprende:

eliminar una capa de óxido natural de la superficie del implante; y
atacar con ácido la superficie resultante.

10. El procedimiento de la reivindicación 5, 6 o 7, en el que la acción de rugosificar la superficie del implante crea irregularidades, teniendo las irregularidades alturas de pico a valle no superiores a aproximadamente 20 micrómetros.

11. El procedimiento de la reivindicación 1 o 5, en el que los nanocristales son nanocristales de hidroxiapatito que tienen de aproximadamente 20 nanómetros a aproximadamente 100 nanómetros.

12. El procedimiento de la reivindicación 11, en el que la acción de depositar los nanocristales de hidroxiapatito comprende además ajustar el pH de la solución.

13. El procedimiento de la reivindicación 1 o la reivindicación 5, en el que la acción de depositar los nanocristales discretos de hidroxiapatito incluye sumergir al menos una parte del sustrato en una solución coloidal que tiene una temperatura comprendida entre aproximadamente 18 °C y aproximadamente 32 °C durante de aproximadamente 11,5 minutos a aproximadamente 240 minutos, comprendiendo la solución coloidal:

un disolvente de 2-metoxietanol, y
una pluralidad de nanocristales de hidroxiapatito que tienen una concentración comprendida de aproximadamente 0,01 por ciento en peso a aproximadamente 1 por ciento en peso con respecto a la solución global; y
ajustar el pH de la solución coloidal de aproximadamente 9 a aproximadamente 11.

14. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que la matriz uniforme de irregularidades a microescala tiene una altura de pico a valle de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros.

15. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la superficie rugosificada incluye irregularidades que tienen una altura de pico a valle de aproximadamente 1 micrómetro a aproximadamente 10 micrómetros.

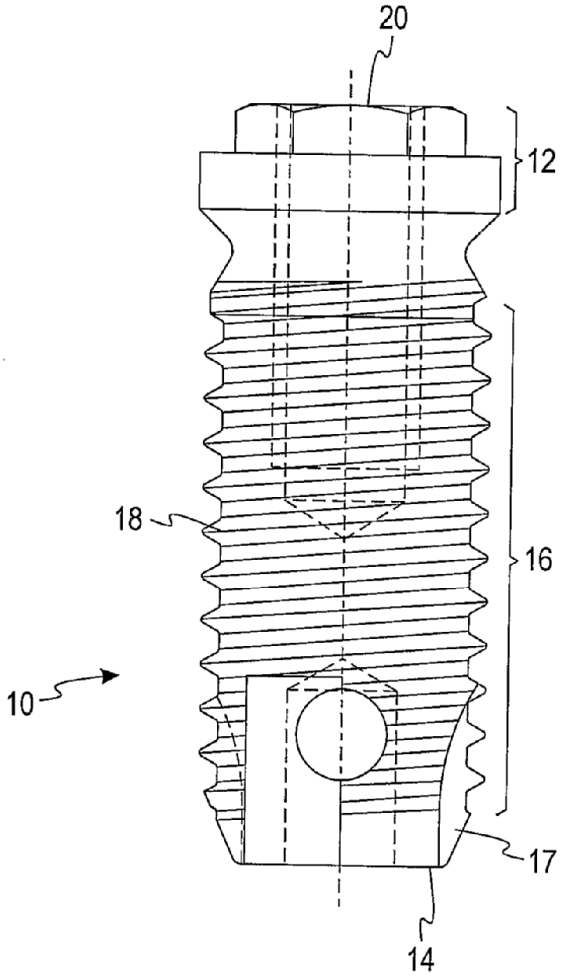


Fig. 1

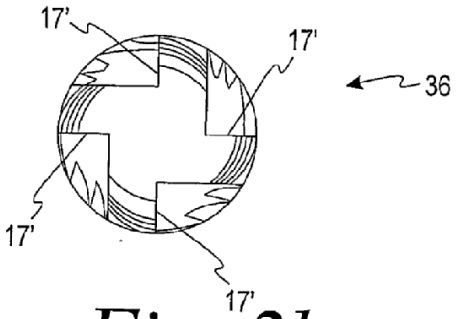


Fig. 2b

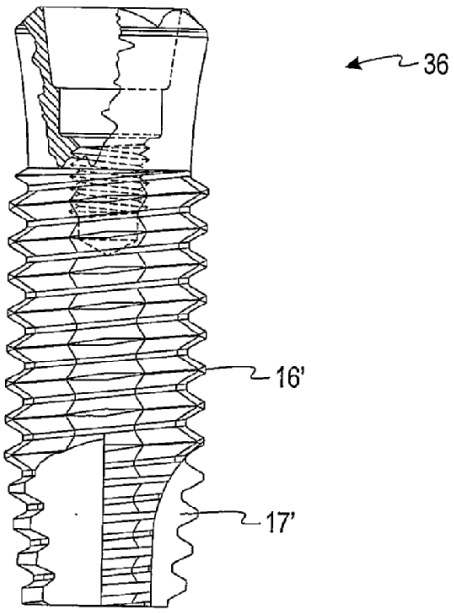


Fig. 2a

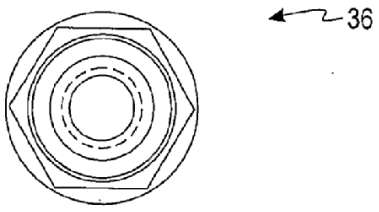


Fig. 2c

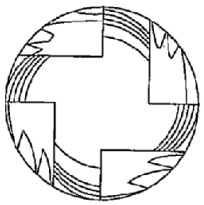


Fig. 3b

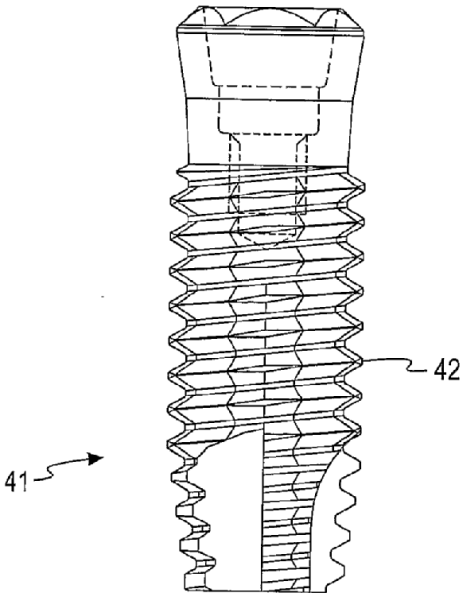


Fig. 3a

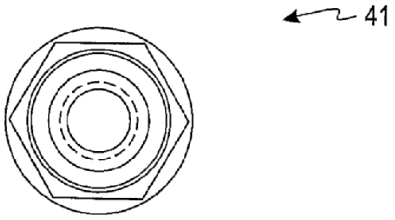


Fig. 3c

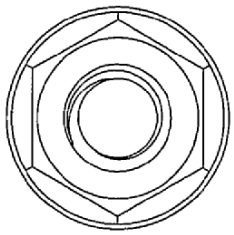


Fig. 4b

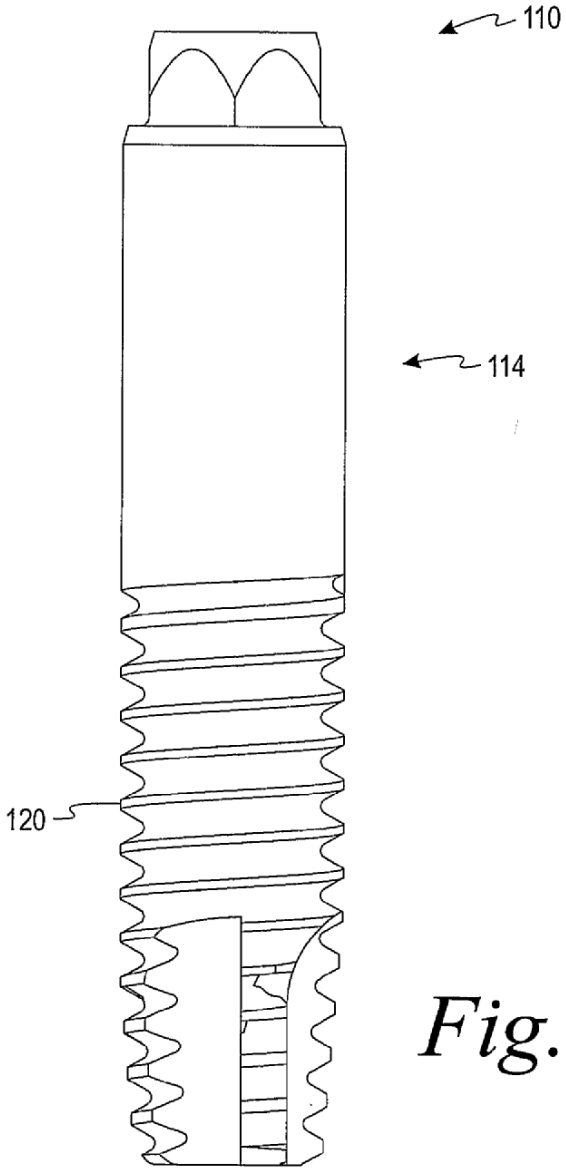


Fig. 4a

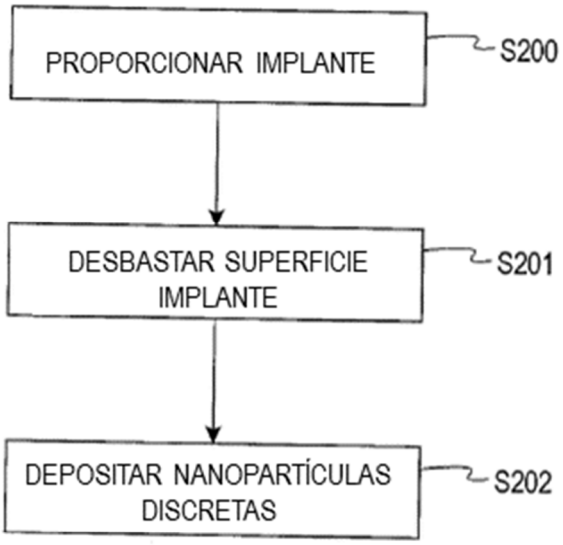

PROPORCIONAR IMPLANTE
S200
DESBASTAR SUPERFICIE IMPLANTE
S201
DEPOSITAR NANOPARTÍCULAS DISCRETAS
S202

Fig. 5

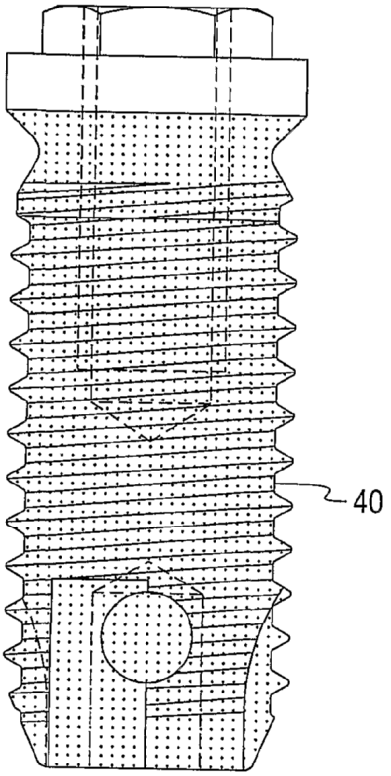


Fig. 6

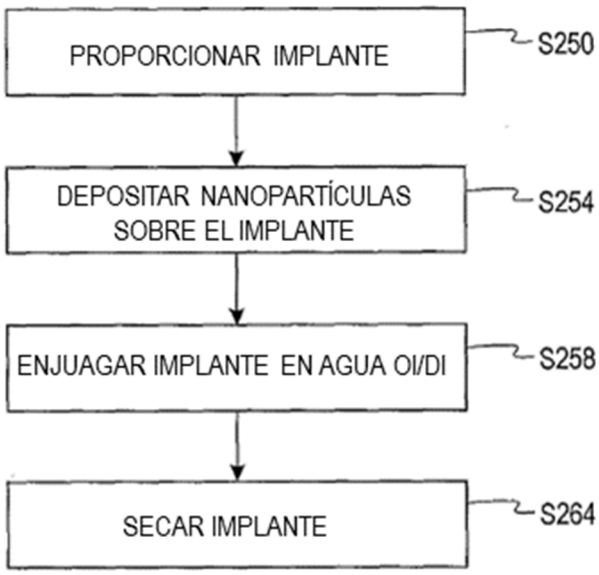

PROPORCIONAR IMPLANTE
S250
DEPOSITAR NANOPARTÍCULAS SOBRE EL IMPLANTE
S254
ENJUAGAR IMPLANTE EN AGUA OI/DI
S258
SECAR IMPLANTE
S264

Fig. 7a

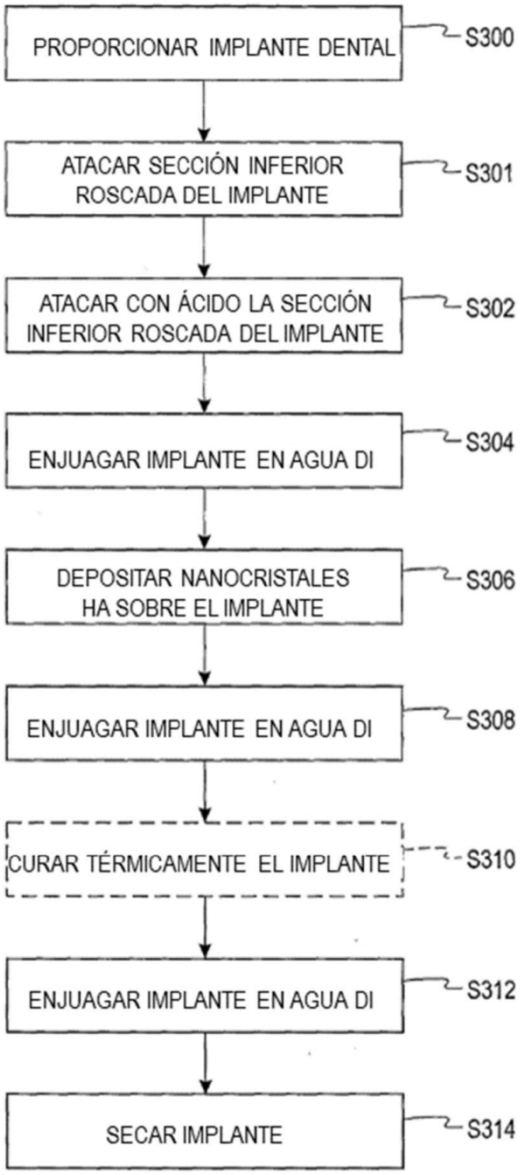

PROPORCIONAR IMPLANTE DENTAL
S300
ATACAR SECCIÓN INFERIOR ROSCADA DEL IMPLANTE
S301
ATACAR CON ÁCIDO LA SECCIÓN INFERIOR ROSCADA DEL IMPLANTE
S302
ENJUAGAR IMPLANTE EN AGUA DI
S304
DEPOSITAR NANOCRISTALES HA SOBRE EL IMPLANTE
S306
ENJUAGAR IMPLANTE EN AGUA DI
S308
CURAR TÉRMICAMENTE EL IMPLANTE
S310
ENJUAGAR IMPLANTE EN AGUA DI
S312
SECAR IMPLANTE
S314

Fig. 7b

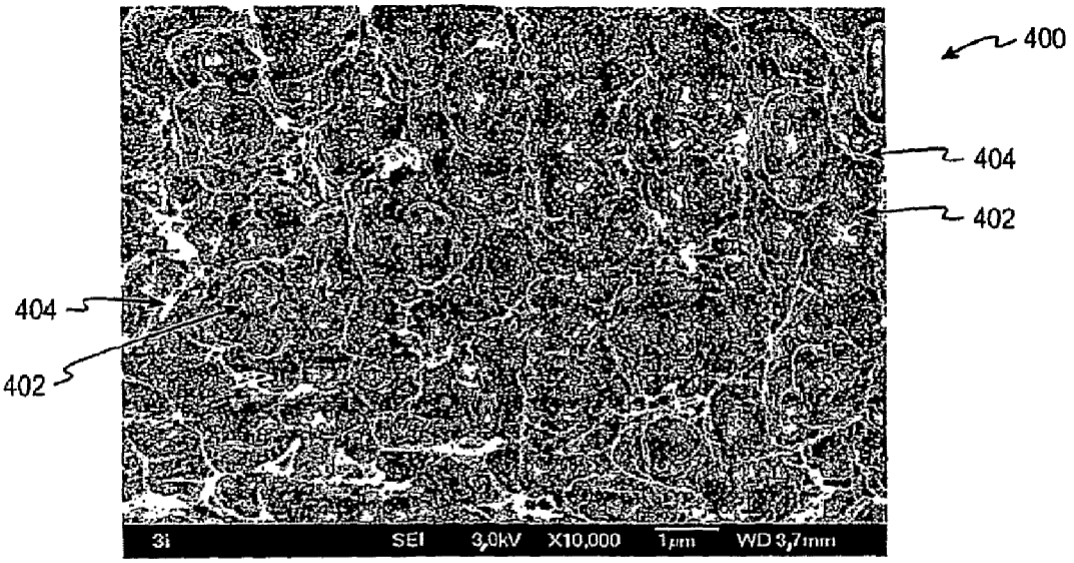

400
404
402
404
402
3i SEI 3,0kV X10,000 1µm WD 3,7mm

Fig. 8a

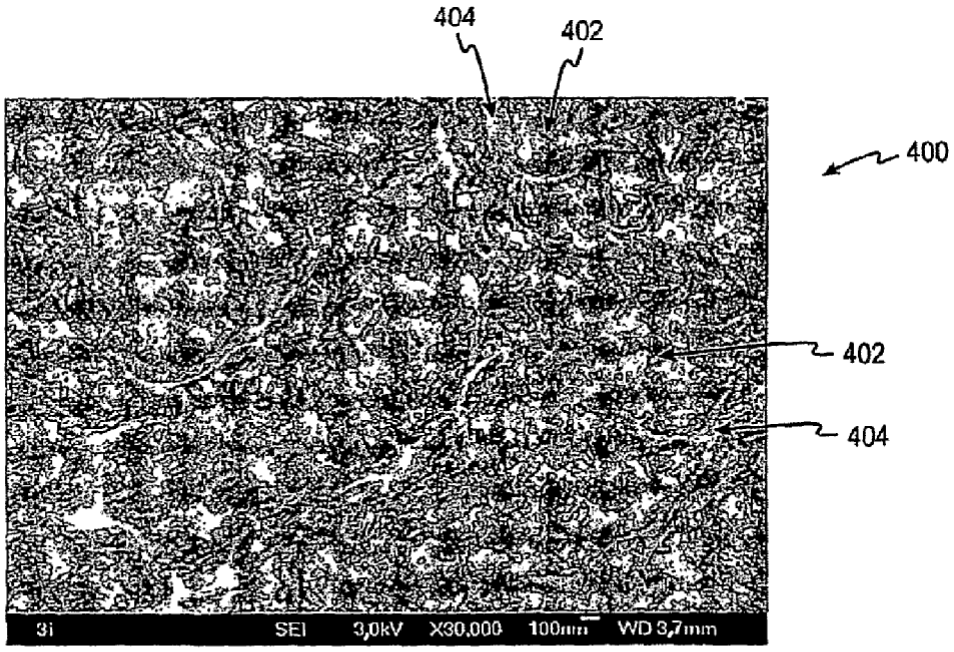

404
402
400
402
404
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 3,7mm

Fig. 8b

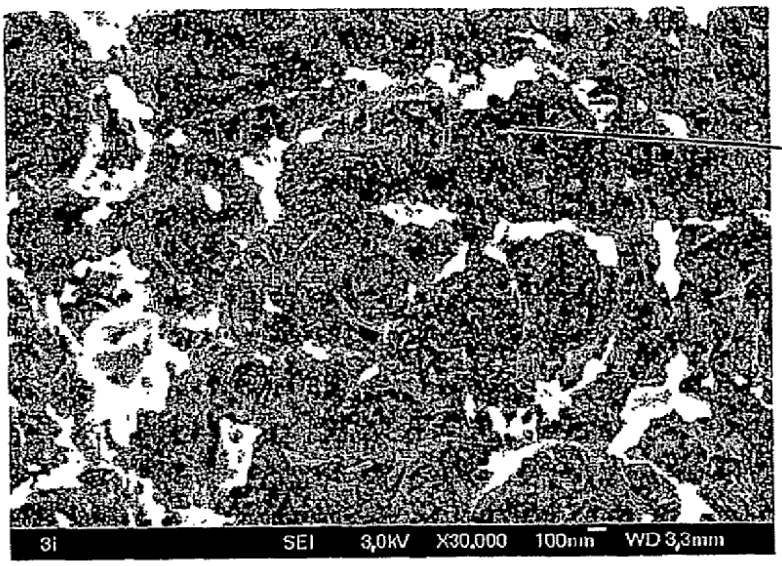

500
502
3i
SEI
3,0kV
X30,000
100nm
WD 3,3mm

Fig. 9a

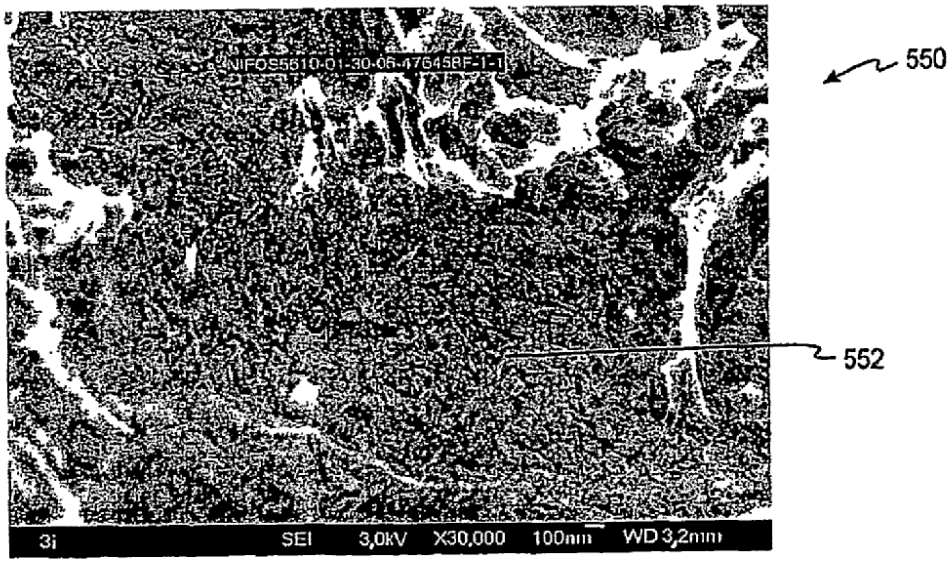

550
552
3i
SEI
3,0kV
X30,000
100nm
WD 3,2mm

Fig. 9b

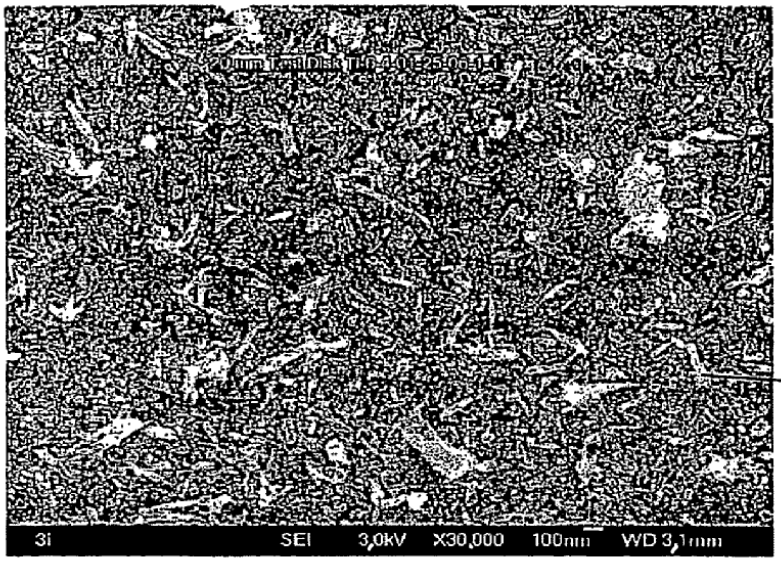

600
602
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 3,1mm

Fig. 9c

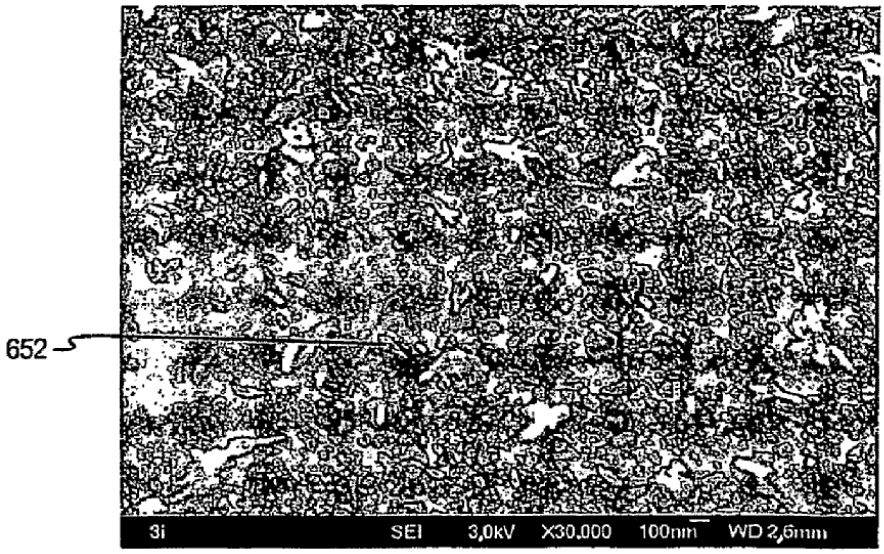

650
652
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 2,6mm

Fig. 9d

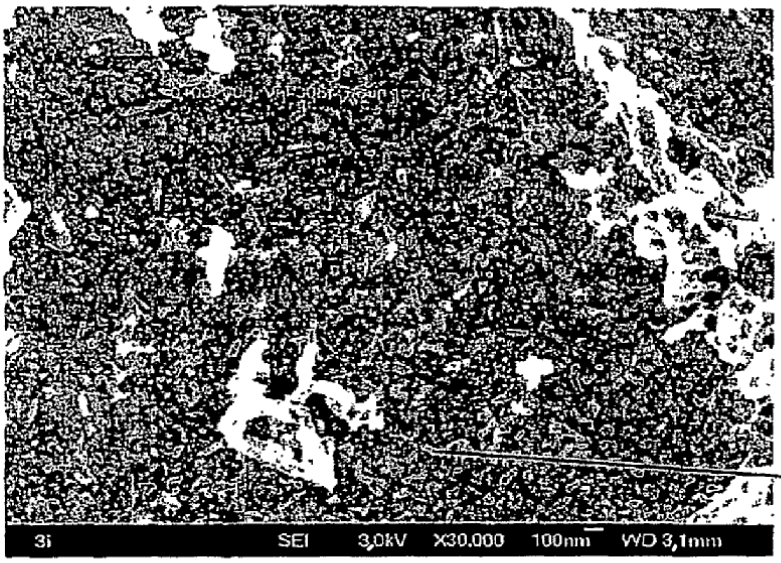

700
702
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 3,1mm

Fig. 10

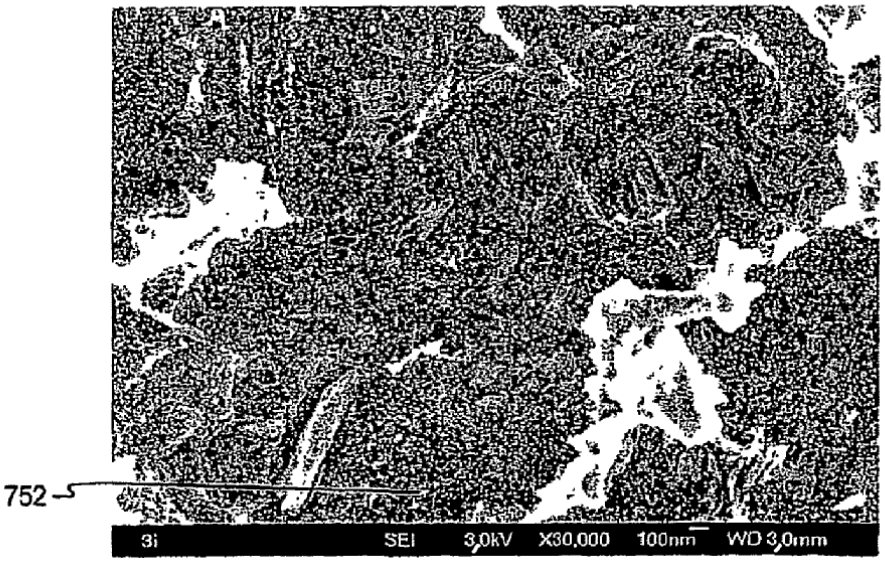

750
752
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 3,0mm

Fig. 11

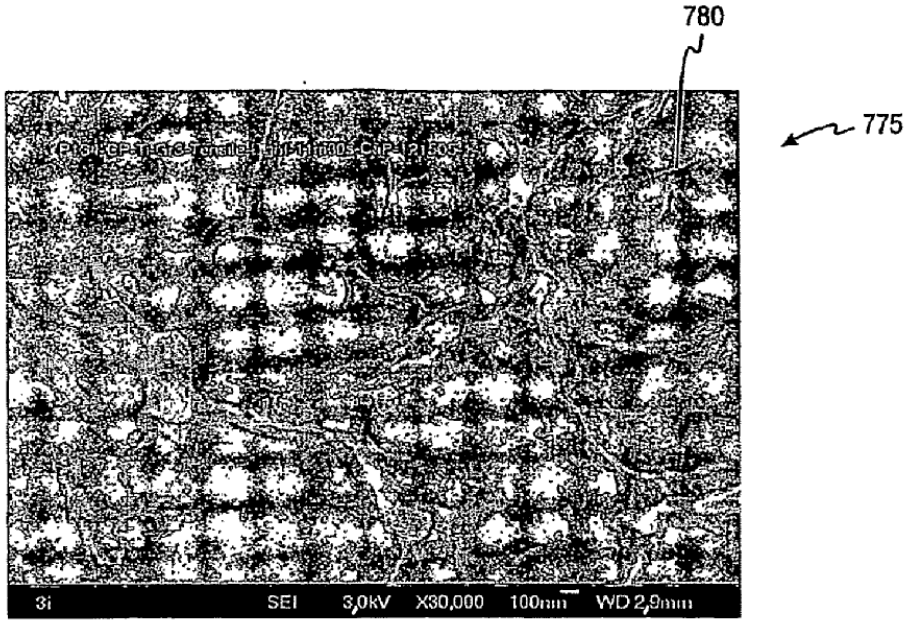


Fig. 12a

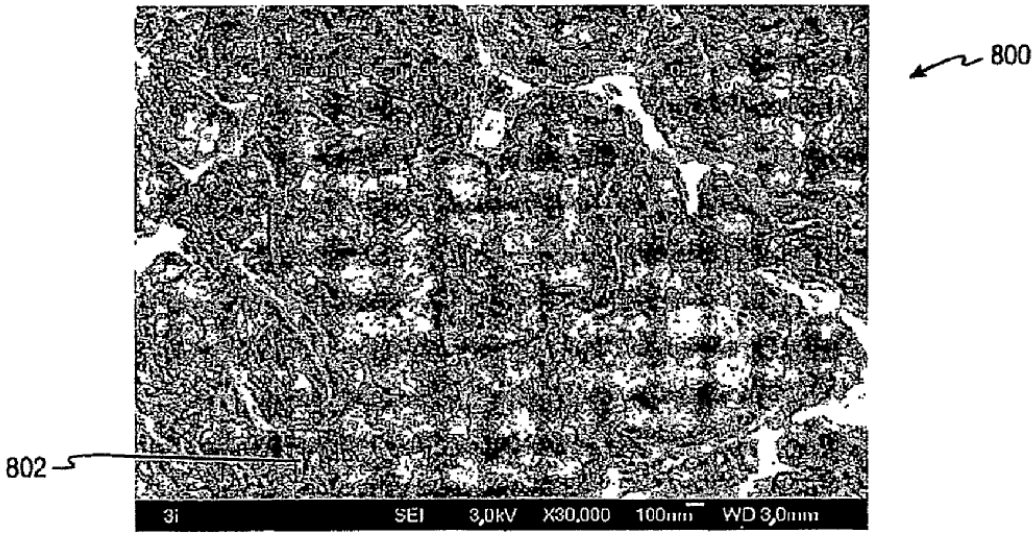


Fig. 12b

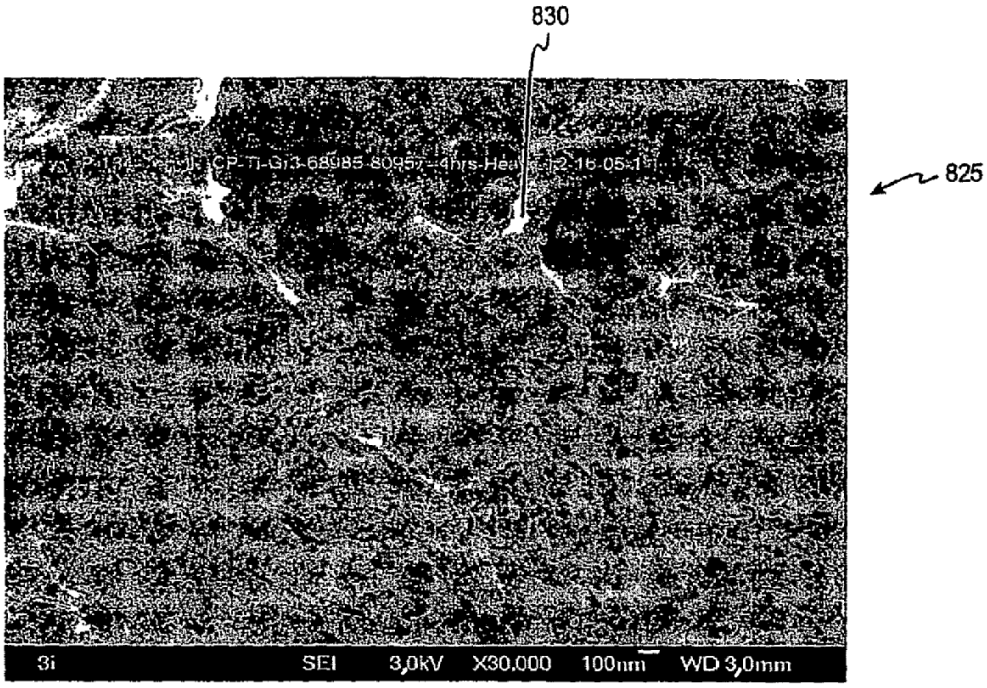


Fig. 12c

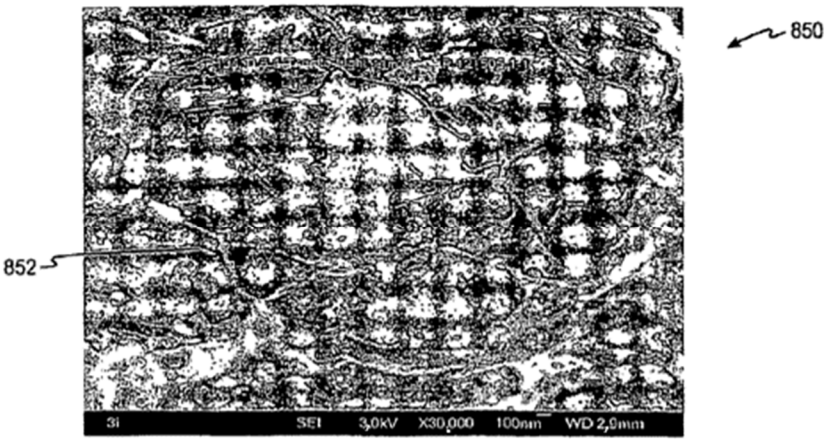
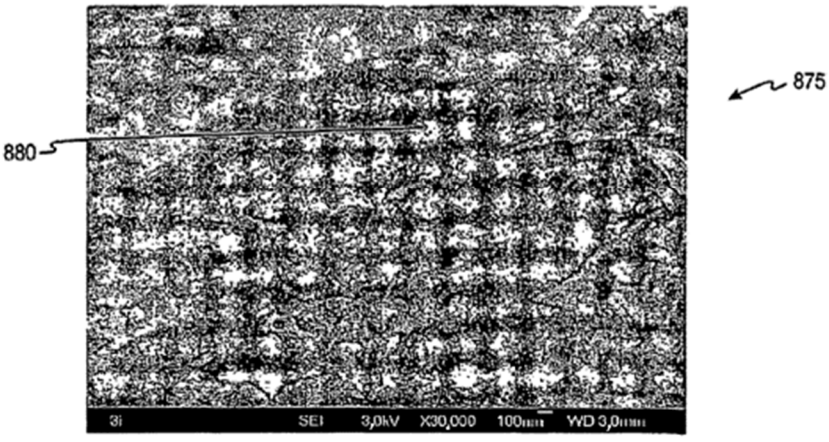

850
852
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 2,0mm

Fig. 13a.


875
880
3i SEI 3,0kV X30,000 100nm WD 3,0mm

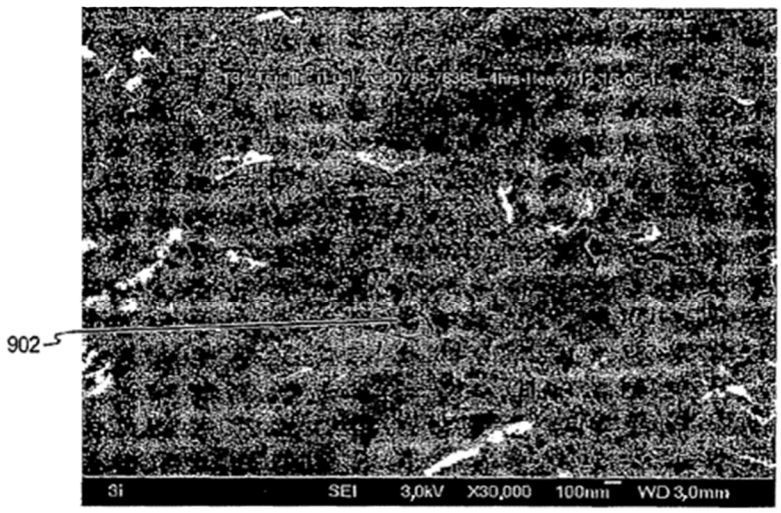


Fig. 13c