

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 635**

51 Int. Cl.:

**A61L 27/04** (2006.01)

**A61L 27/54** (2006.01)

**A61L 27/56** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.08.2009 E 09848668 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.05.2013 EP 2371398**

54 Título: **Pieza médica y método de fabricación de la misma**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**22.07.2013**

73 Titular/es:

**PROSTEC CO., LTD. (100.0%)  
6-10-404 Ishibiki 2-chome  
Kanazawa-shi, Ishikawa 920-0935, JP**

72 Inventor/es:

**TSUCHIYA, HIROYUKI;  
MAEJIMA, MASATSUGU y  
TAKAYA, MATSUFUMI**

74 Agente/Representante:

**DE ELZABURU MÁRQUEZ, Alberto**

**ES 2 414 635 T3**

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

**DESCRIPCIÓN**

Pieza médica y método de fabricación de la misma

**Campo técnico**

5 La presente invención se refiere a suministros médicos y, particularmente, a una mejora en la actividad antimicrobiana de suministros médicos tales como huesos artificiales y dispositivos osteosintéticos y de fijación que se implantan en cuerpos vivos previamente al uso.

**Antecedentes de la técnica**

10 El reciente desarrollo de tecnologías médicas ha conducido a la situación en la que se usan clínicamente muchas tecnologías para injertar implantes que reparan o substituyen a los huesos y articulaciones que son defectuosos o tienen funciones mermadas en cuerpos vivos tales como los cuerpos humanos. En cuanto a las características requeridas para cada uno de los implantes usados en estas tecnologías, se desea que los implantes tengan la misma resistencia como parte de un cuerpo vivo antes de substituido y también, primeramente compatibilidad con un cuerpo vivo, es decir, biocompatibilidad. Los ejemplos de materiales metálicos biocompatibles que tienen tales características incluyen titanio, aleaciones de titanio, acero inoxidable y aleaciones de Co-Cr. Sin embargo, estos materiales metálicos no tienen actividad viva de modo que no están químicamente unidos a un hueso, lo que crea problemas con respecto a los casos de separación y aflojamiento durante un largo tiempo de uso.

15 A la vista de tales problemas, se describe en, por ejemplo, el Documento de Patente 1, un método para formar una película de óxido en el que un pasta que contiene peróxido de hidrógeno se pone en contacto con la superficie de un metal que es un material base para convertir por ello la superficie del material base en un óxido metálico. Se describe en el documento que según estas tecnologías, se puede formar una película de óxido en un corto periodo de tiempo y se obtiene una buena biocompatibilidad.

20 Adicionalmente, aparte de los problemas anteriores, estos implantes provocan el problema de que cuando estos implantes se injertan en cuerpos vivos, se provocan con alta incidencia infecciones tales como supuración de la parte dañada.

25 Para tratar tal problema, está la idea de usar, como materiales de implante, Cu y Ag que es ampliamente conocido que exhiben excelente actividad antimicrobiana. Por ejemplo, el Documento No Patente 1 revela los resultados obtenidos llevando a cabo un experimento en el que se trasplanta Ag, que se sabe que exhibe alta actividad antimicrobiana, como implante (hecho de plata pura) a un animal (hámster). Según estos resultados, es necesario decidir cuidadosamente si usar Ag como material de implante porque un implante de plata provoca severa infamación e hinchazón comparado con un implante de titanio o acero inoxidable, mostrando que el implante de plata se deteriora en afinidad a un cuerpo humano.

30 Adicionalmente, el Documento No Patente 2 cita el resultado de un experimento con respecto a la inhibición de infecciones por clavo en el caso de usar un clavo de sujeción externa revestido con Ag. Según estos resultados, no se observa que las células bacterianas se reducen suficientemente por el revestimiento de Ag y se observa una elevación del nivel de Ag en sangre por el injerto del clavo de fijación externa revestido de Ag en un cuerpo vivo.

35 Los dispositivos médicos ejemplares que incluyen películas impregnadas con yodo o impregnadas con compuestos de yodo se describen en los Documentos de Patente 2 a 4.

40 El Documento de Patente 2 describe un material compuesto de implante quirúrgico que comprende un substrato de implante quirúrgico y un revestimiento de película metálica porosa delgada depositado sobre el substrato. La película metálica delgada está cargada con un agente desprendible que comprende yodo.

El Documento de Patente 3 describe alambres de plata para uso en terapia de radiación que están revestidos con cloruro de plata y a continuación sumergidos en una disolución de yoduro de sodio para reaccionar con la superficie del alambre.

45 El Documento de Patente 4 describe un implante que incluye una celda electroquímica, que tiene un agente beneficioso químicamente unido con un haluro de plata, y electrodos en contacto con la capa para descomponer eléctricamente el haluro de plata y desprender el agente beneficioso.

**Documentos de la técnica anterior**

Documentos de patente

Documento de Patente 1: Solicitud de patente japonesa abierta a la inspección pública No. 2008-6164.

50 Documento de Patente 2: Publicación de solicitud de patente internacional No. 2008/056323 A1.

Documento de Patente 3: Publicación de solicitud de patente europea No. 0037678 A1.

Documento de Patente 4: Publicación de solicitud de patente de los Estados Unidos de América No. 2008/0147186 A1.

Documentos No Patente

5 Documento no Patente 1: C.N. Kraft, et al.: Journal of Biomedical Materials Research Part A. vol. 49 (1999) Issue 2, páginas 192-199.

Documento no Patente 2: A. Masse, et al.: Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials, vol. 53 (2000) Issue 5, páginas 600-604.

### Descripción de la invención

10 Problemas a ser resueltos por la invención

A la vista de los problemas de la técnica anterior como estos, es un objetivo de la presente invención proporcionar suministros médicos que puedan inhibir las infecciones con distintas bacterias durante un largo periodo de tiempo, tengan excelente actividad antimicrobiana, y sean superiores en la durabilidad de la actividad antimicrobiana y también superiores en biocompatibilidad, y proporcionar un método para producir los suministros médicos.

15 **Medios para resolver los problemas**

Los inventores de la presente invención centraron su atención en yodo y compuestos de yodo como materiales que tienen actividad antimicrobiana. El yodo tiene actividad esterilizante y actividad antimicrobiana, se usa también como desinfectante y se dice que tiene poca toxicidad para los cuerpos vivos. A la vista de esto, los inventores de la presente invención han ideado impregnar la superficie de un material base de implante con yodo o compuestos de yodo para inhibir infecciones asociadas a un implante. Los inventores de la presente invención han concebido la idea de que si la superficie de un material base de implante se impregna con yodo o compuestos de yodo y el yodo se deja descargar gradualmente, esto permite que el implante mismo sea esterilizado y es también muy efectivo para mantener la actividad antimicrobiana después. Los inventores de la presente invención hicieron estudios adicionales y como resultado, encontraron que cuando el material base se oxidaba anódicamente en una disolución electrolítica que tiene una composición específica usando corriente pulsada que tiene una frecuencia en un intervalo determinado, se formó una película de óxido que tiene muchos microporos sobre el material base y además, estos microporos se podrían impregnar con yodo o compuestos de yodo, mostrando que estos poros eran muy efectivos para mejorar la continuación de la actividad antimicrobiana.

Primero, se describirá el experimento fundamental realizado por los inventores de la presente invención.

30 Se usó una aleación de Ti (aleación JIS del tipo 60, base en % en masa, 6% de Al- 4% de V- el resto de Ti) como material base para producir una pieza de ensayo de tipo disco (grosor de la chapa: 1,5 mm). Estas piezas de ensayo se sometieron a tratamiento de desengrasado y a continuación a tratamiento de oxidación anódica. En el tratamiento de oxidación anódica, la pieza de ensayo se electrolizó a un voltaje constante (150 V) durante 5 minutos en una disolución electrolítica ácida (temperatura de la disolución: temperatura ambiente) de un baño de mezcla que contiene ácido sulfúrico (35 g/l)- ácido fosfórico (25 g/l)- peróxido de hidrógeno acuoso (10 g/l). En este caso, aunque se hizo que la corriente de carga tuviera una densidad inicial de corriente de 8 A/dm<sup>2</sup>, el valor de la corriente descendió de orden con el paso del tiempo debido a la electrolisis a voltaje constante. En este caso, como corriente, se usó corriente pulsada de 50 a 10.000 Hz. El ensayo se realizó también usando corriente continua (DC) como la corriente de carga.

40 A continuación, la pieza de ensayo anódicamente oxidada se limpió con agua y a continuación se sometió a tratamiento de impregnación con yodo en el que la pieza se sumergió en una disolución acuosa de compuesto de yodo preparada disolviendo 0,5% en masa de polivinilpirrolidona-yodo (PVPI) que es un compuesto de yodo en agua pura, la pieza de ensayo se colocó en el lado del ánodo y se colocó una placa de Ti puro en el lado del cátodo, y la pieza de ensayo se electrolizó a un voltaje constante de 120 V durante 5 minutos para provocar electroforesis, impregnando por ello una película de óxido de la superficie de la pieza de ensayo con el compuesto de yodo. En esta impregnación con compuesto de yodo, la densidad de corriente inicial se fijó a alrededor de 0,2 A/dm<sup>2</sup>. Una parte de las piezas de ensayo no se sometieron a la impregnación con compuesto de yodo.

50 Primero, las piezas de ensayo anódicamente oxidadas se sometieron a microscopía electrónica de barrido (aumento: 2.500 veces) usada para observar la estructura de la superficie de la película de óxido formada sobre la superficie de la pieza de ensayo. Cada pieza de ensayo se observó en cinco o más campos visuales para medir el número de poros formados en la película de óxido en cada campo visual. A continuación, se calculó una media aritmética de los valores observados para determinar el número de poros de la película de óxido formada sobre la superficie de la pieza de ensayo. En este caso, la sección de cada pieza de ensayo se observó también con un

## ES 2 414 635 T3

microscopio electrónico de barrido (aumento: 2.500 veces) para medir el grosor de la película de óxido formada.

- 5 Adicionalmente, con respecto a las piezas de ensayo sometidas a tratamiento de oxidación anódica y las piezas de ensayo sometidas a tratamiento de oxidación anódica y tratamiento de impregnación con yodo, se realizó un ensayo de actividad antimicrobiana por el método de cubrir la película según las disposiciones de JIS Z 2801. Se usó Escherichia coli (cepas JCM 1649) como organismo patógeno y se midió el número de células que quedan después de un tiempo (24 h) prescrito para evaluar la actividad antimicrobiana de la pieza de ensayo. El ensayo se repitió dos veces por cada una. Cuando el número de células que quedan después de pasado el tiempo prescrito es menor, se estima que la pieza de ensayo es superior en actividad antimicrobiana. Cuando el número de células que era, al principio, 36.000/ml ( $3,6 \times 10^4$ /ml) disminuyó a menos de 10/ml después de que pasó un tiempo prescrito (4 h), esto se puntuó como 4 (valor de la actividad antimicrobiana), cuando el número de células era 10 o más y menos de 100/ml, esto se puntuó como 3 (valor de la actividad antimicrobiana), cuando el número de células era 100 o más y menos de 1.000/ml, esto se puntuó como 2 (valor de la actividad antimicrobiana), cuando el número de células era 1.000 o más y menos de 10.000/ml, esto se puntuó como 1 (valor de la actividad antimicrobiana), y cuando el número de células era 10.000 o más, esta se consideró como 0 (valor de la actividad antimicrobiana).
- 10
- 15 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1.

Tabla 1

Pieza de ensayo No.	Material base *	Tratamiento de oxidación anódica		Tratamiento de impregnación con yodo	Puntuación de la actividad antimicrobiana
		Corriente de carga			
		Tipo **	Frecuencia Hz		
1	A	b	-	Sin tratar	0
2	A	b	-	Tratada	1
3	A	a	50	Sin tratar	0
4	A	a	50	Tratada	2
5	A	a	500	Sin tratar	0
6	A	a	500	Tratada	2
7	A	a	800	Sin tratar	0
8	A	a	800	Tratada	3
9	A	a	1.000	Sin tratar	0
10	A	a	1.000	Tratada	4
11	A	a	3.000	Sin tratar	0
12	A	a	3.000	Tratada	4
13	A	a	5.000	Sin tratar	0
14	A	a	5.000	Tratada	4
15	A	a	8.000	Sin tratar	0
16	A	a	8.000	Tratada	3
17	A	a	10.000	Sin tratar	0
18	A	a	10.000	Tratada	3

\*) A: aleación de Ti (aleación JIS tipo 60)

\*\*) a: corriente pulsada, b: corriente continua.

5 En el caso en el que no se lleva a cabo el tratamiento de impregnación con yodo sino que solo se lleva a cabo el  
tratamiento de oxidación anódica, el valor de la actividad antimicrobiana es 0 y no se observa ninguna mejora de la  
actividad antimicrobiana. La actividad antimicrobiana se mejora más significativamente en el caso de realizar el  
tratamiento de oxidación anódica añadiendo corriente pulsada a una frecuencia de 50 Hz o más que en el caso de  
realizar tratamiento de oxidación anódica añadiendo corriente continua. Se clarifica que la actividad antimicrobiana  
se mejora significativamente cuando se realiza el tratamiento de oxidación anódica aplicando corriente pulsada a  
una frecuencia de, particularmente, 800 Hz o más y más preferentemente de 1.000 a 5.000 Hz. Esto se clarifica por  
la relación entre la densidad de los microporos formados y la frecuencia de la corriente de carga pulsada en el  
tratamiento de oxidación anódica como se ilustra en la Fig. 1. Se encuentra en la Fig. 1 que cuando la frecuencia de  
la corriente de carga se hace que sea 40 Hz o más, la densidad de microporos que se van a formar aumenta  
significativamente hasta tan alto como  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ . Cuando la frecuencia es 0, es decir, cuando se aplica corriente  
continua, se forman solo marcas irregulares sobre la película y casi no se forma ningún microporo como se muestra  
en la Fig. 3(a). Cuando la frecuencia del pulso de corriente aplicada es de 50 Hz por el contrario, desaparecen las  
marcas irregulares y se forman claramente muchos microporos sobre la película como se muestra en la Fig. 3(b).  
Además, cuando la frecuencia del pulso de corriente aplicada es tan alta como 1.000 Hz, se forman muchos más  
microporos como se muestra en al Fig. 3(c). Se ha encontrado de la comparación mostrada en la Tabla 1 y Fig. 1  
que los suministros que tienen una película que tiene microporos se incrementaron en densidad de poros hasta por  
lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más y que han sido sometidos a tratamiento de impregnación con yodo son capaces de  
tener excelente actividad antimicrobiana.

Además, como se muestra en la Fig. 2, se ha encontrado que si el pulso de corriente que tiene una frecuencia de 50  
Hz o más se aplica para llevar a cabo tratamiento de oxidación anódica, se forman muchos microporos y se puede  
formar una película de 3  $\mu\text{m}$  o más de grosor.

Se ha encontrado de los anteriores resultados que cuando el pulso de corriente que tiene una frecuencia de 50 Hz o  
más se aplica para llevar a cabo un tratamiento de oxidación anódica, se puede formar una película que tiene  
muchos microporos descritos anteriormente y tiene un grosor de, preferentemente 3  $\mu\text{m}$  o más sobre el material  
base y que cuando la película se impregna con yodo o compuestos de yodo, se mejora significativamente la  
actividad antimicrobiana del material base.

La presente invención se ha completado basada en los hallazgos anteriores y estudios adicionales.

Específicamente, los puntos esenciales de la presente invención son los siguientes.

(1) Suministros médicos metálicos que usan un material metálico como material base, incluyendo los suministros  
médicos una película que tiene microporos y/o microirregularidades sobre la superficie del material base, en los que  
los microporos y/o microirregularidades se impregnan con yodo o compuestos de yodo, y en los que la película  
incluye los microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad de por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más, y en  
los que los compuestos de yodo se seleccionan del grupo que consiste en yoduro de plata, yoduro de potasio,  
yoduro de níquel, yoduro de hierro, yoduro de estaño, yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de  
butilo, yoduro de isopropilo, yoduro de vinilo, yoduro de amilo, yoduro de crotilo, yoduro de propargilo, yoduro de  
fenilacetileno, yodobenceno, yoduro de bencilo, yoduro de benzoilo, yoduro de fenacilo, yoduro de xilileno, yoduro de  
ftaleína, yoduro de hidroquinona, compuestos de inclusión de ciclodextrina-yodo, yoduro de trimetilsulfonio, yoduro  
de trifenilsulfonio, polivinilpirrolidona-yodo y polivinilftalimida-yodo.

(2) Los suministros médicos metálicos según (1), en los que la película se forma por uno cualquiera de tratamiento  
electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o mecánico o una combinación de dos o más de estos  
tratamientos.

(3) Los suministro médicos metálicos según (2), en los que el tratamiento electroquímico es tratamiento de oxidación  
anódica, el tratamiento químico es tratamiento médico, el tratamiento térmico y/o mecánico es uno cualquiera de  
tratamiento de calentamiento, procesos de tratamiento térmico y procesos de tratamiento mecánico.

(4) Los suministros médicos metálicos según uno cualquiera de (1) a (3), en los que el compuesto de yodo es  
polivinilpirrolidona-yodo,  $\beta$ -ciclodextrina-yodo o yoduro de plata.

(5) Los suministros médicos metálicos según uno cualquiera de (1) a (4), en los que el material metálico es un metal  
puro seleccionado del grupo que consiste en Ti y Co o una aleación seleccionada del grupo que consiste en una  
aleación de Ti, una aleación de Co, acero inoxidable y una aleación de Co-Cr.

(6) Los suministros médicos metálicos según uno cualquiera de (1) a (5), en los que la película se ha sometido a  
tratamiento de oxidación anódica y la película tiene un grosor de 3  $\mu\text{m}$  o más.

(7) Un método para producir suministros médicos metálicos, incluyendo el método usar un material metálico como

5 material base, tratar el material base llevando a cabo uno cualquiera de tratamiento electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos para formar una película que tiene microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad de por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más sobre la superficie del material base, y llevando a cabo tratamiento de impregnación con yodo para impregnar la película con yodo o compuestos de yodo, para fabricar suministros médicos, en los que el compuesto de yodo se selecciona del grupo que consiste en yoduro de plata, yoduro de potasio, yoduro de níquel, yoduro de hierro, yoduro de estaño, yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo, yoduro de isopropilo, yoduro de vinilo, yoduro de amilo, yoduro de crotilo, yoduro de propargilo, yoduro de fenilacetileno, yodobenceno, yoduro de bencilo, yoduro de benzoilo, yoduro de fenacilo, yoduro de xilileno, yoduro de ftaleína, yoduro de hidroquinona, compuestos de inclusión de ciclodextrina-yodo, yoduro de trimetilsulfonio, yoduro de trifenilsulfonio, polivinilpirrolidona-yodo y polivinilftalimida-yodo.

10 (8) El método para producir suministros médicos metálicos según (7), en el que el tratamiento electroquímico es tratamiento de oxidación anódica, el tratamiento químico es tratamiento médico, el tratamiento térmico y/o mecánico es uno cualquiera de tratamiento de calentamiento, procesos de tratamiento térmico y procesos de tratamiento mecánico.

15 (9) El método para producir suministros médicos metálicos según (8), en el que el tratamiento de oxidación anódica es un tratamiento en el que se usa un baño electrolítico ácido o un baño electrolíticos alcalino como disolución electrolítica, y se aplica corriente pulsada que tiene una frecuencia de 50 a 10.000 Hz al material base en la disolución electrolítica para llevar a cabo tratamiento de electrólisis.

20 (10) El método para producir suministros médicos metálicos según (8), en el que el tratamiento médico es un tratamiento en el que se usa un baño alcalino o baño ácido que tiene una temperatura del líquido de 30° o más y el material base se sumerge en el baño alcalino o baño ácido.

(11) El método para producir suministros médicos metálicos según (8), en el que el proceso de tratamiento mecánico es un granallado.

25 (12) El método para producir suministros médicos metálicos según uno cualquiera de (7) a (11), en el que el compuesto de yodo es polivinilpirrolidona-yodo,  $\beta$ -ciclodextrina-yodo o yoduro de plata.

(13) El método para producir suministros médicos metálicos según uno cualquiera de (7) a (12), en el que el material base está hecho de uno cualquiera de Ti o aleación de Ti, acero inoxidable, y una aleación de Co-Cr.

### Efectos de la invención

30 Según la presente invención, los suministros médicos que tienen excelente actividad antimicrobiana y son superiores en durabilidad de la actividad antimicrobiana y también en productividad se pueden producir fácilmente con bajo coste, produciendo un sobresaliente efecto industrial. Adicionalmente, cuando los suministros médicos según la presente invención se usan, por ejemplo, como implante a injertar en un cuerpo vivo, se obtiene un efecto tal que las infecciones que son un gran problema cuando se injertan suministros médicos usuales en un cuerpo vivo se pueden inhibir durante un largo periodo de tiempo.

### Breve descripción de los dibujos

La Fig. 1 es una gráfica que muestra la relación entre la densidad de poros de una película formada en el tratamiento de oxidación anódica y la frecuencia del pulso de la corriente de carga.

40 La Fig. 2 es una gráfica que muestra la relación entre el grosor de una película formada en el tratamiento de oxidación anódica y la frecuencia del pulso de la corriente de carga.

La Fig. 3 son imágenes de microscopía electrónica de barrido que muestran el estado de la superficie de una película formada por tratamiento de oxidación anódica.

### Mejor modo para llevar a cabo la invención

45 La presente invención se refiere a suministros médicos que usan un material base hecho de material metálico, y están provistos de una película que tiene microporos y/o microirregularidades sobre el material base. La expresión "microporos y/o microirregularidades" usada aquí quiere decir el estado de la superficie del material base cambiado desde el estado inicial llevando a cabo artificialmente tratamiento térmico, tratamiento mecánico, tratamiento electroquímico o tratamiento químico o combinaciones de estos tratamientos. Entonces, el término "microporo" quiere decir un poro circular o poligonal que tiene un área equivalente, que tiene un diámetro circular de alrededor de 1 a 10  $\mu\text{m}$ . Adicionalmente, el término "microirregularidades" quiere decir el estado de la superficie en el que existen irregularidades que tienen una profundidad de varios micrómetros ( $\mu\text{m}$ ) a varios cientos de micrómetros (rugosidad de la superficie Ra: de alrededor de varios micrómetros a varios cientos de micrómetros ( $\mu\text{m}$ )) cuando

estos poros se deforman o integran.

- La película a formar sobre la superficie del material base puede ser una que solo tiene microporos y/o microirregularidades tales como las mencionadas anteriormente y no se impone limitación particular al método de formar la película. Sin embargo, la película es preferentemente una formada por uno cualquiera de tratamiento electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos. Es preferible adoptar el tratamiento de oxidación anódica como tratamiento electroquímico, el tratamiento médico como tratamiento químico, el tratamiento de calentamiento como tratamiento térmico, los procesos de tratamiento térmico como tratamiento térmico y mecánico, y los procesos de tratamiento mecánico como tratamiento mecánico. Estos tratamientos permiten la fácil formación de una película que tiene microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad deseada. La densidad deseada de microporos y/o microirregularidades es preferentemente por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más. Cuando tal película que tiene microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad deseada se forma sobre la superficie del material base, la superficie del material base se puede impregnar estable y suficientemente con yodo o compuestos de yodo que mejoran la actividad antimicrobiana y actividad esterilizante de los suministros.
- A continuación, los microporos o microirregularidades de la película se impregnan con yodo o compuestos de yodo. Tal yodo tiene actividad antimicrobiana y actividad esterilizante, la actividad antimicrobiana y actividad esterilizante de los suministros se mejora por la acción del yodo que se desprende gradualmente de yodo o compuestos de yodo con los que están impregnados los microporos o microirregularidades de la película. Cuando, particularmente, los microporos o microirregularidades de la película se impregnan con yodo o compuestos de yodo, esto tiene tal ventaja que el área de la superficie capaz de contener yodo o compuestos de yodo está más incrementada que en el caso de aplicar yodo o compuestos de yodo a un plano, permitiendo que el yodo o compuesto de yodo esté soportado en gran cantidad y además, el desprendimiento de yodo del yodo o compuesto de yodo continúa gradualmente durante mucho tiempo. Esto hace posible mantener la actividad antimicrobiana y actividad esterilizante de los suministros durante un largo periodo de tiempo.
- Los ejemplos del compuesto de yodo con el que se impregnan los suministros pueden incluir;
- compuestos inorgánicos tales como yoduro de plata, yoduro de potasio, yoduro de níquel, yoduro de hierro y yoduro de estaño;
- compuestos orgánicos, por ejemplo, de hidrocarburos de cadena saturada y sus derivados tales como yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo y yoduro de isopropilo;
- además, de hidrocarburos de cadena insaturada y sus derivados tales como yoduro de vinilo, yoduro de amilo, yoduro de crotilo, yoduro de propargilo, y yoduro de fenilacetileno;
- además, de hidrocarburos aromáticos y sus derivados tales como yodobenceno, yoduro de bencilo, yoduro de benzoilo, yoduro de fenacilo, yoduro de xilileno, yoduro de ftaleína, yoduro de hidroquinona, y compuestos de inclusión de ciclodextrina-yodo;
- además, de heterocompuestos tales como yoduro de trimetilsulfonio y yoduro de trifenilsulfonio; y
- polímeros heterocompuestos tales como polivinilpirrolidona-yodo y polivinilftalimida-yodo.
- Entre los compuestos de yodo anteriores, los polímeros heterocompuestos tales como polivinilpirrolidona-yodo, hidrocarburos aromáticos y sus derivados tales como  $\beta$ -ciclodextrina-yodo o compuestos inorgánicos tales como yoduro de plata son preferibles como el compuesto de yodo con el que se impregnan los suministros, desde el punto de vista de la seguridad para el cuerpo humano, integridad medioambiental y biocompatibilidad.
- Aunque no se impone limitación particular en el material metálico a usar como material base en la presente invención en la medida en que el material metálico es apropiado para uso como suministros médicos, se usa preferentemente Ti o Cr si es un metal puro o se usa preferentemente una aleación de Ti, aleación de Co, acero inoxidable o aleación de Co-Cr si es una aleación. Es más preferible usar Ti o aleación de Ti, acero inoxidable o aleación de Co-Cr teniéndolo en cuenta para trasplantar los suministros a cuerpos vivos. El Ti es preferentemente Ti puro prescrito como JIS tipo 1 o JIS tipo 2 o son aplicables cada una de una aleación de Ti prescrita como JIS tipo 60 (aleación de 6% de Al- 4% de V- Ti), JIS tipo 61 (aleación de 3% de Al- 2% de V- Ti), aleación 15-3-3, JIS tipo 11 o JIS tipo 12. Adicionalmente, como el acero inoxidable anterior, son preferibles los aceros inoxidables austeníticos tales como SUS 302, SUS 304, SUS 316, SUS 316L, SUS 317J4L, SUS 329J1 y SUS 329J3L desde el punto de vista del no magnetismo.
- Adicionalmente, como la anterior aleación de Co-Cr, es preferible una aleación stellite 20 que tiene una composición de 63,0% de Co - 6,0% de Mo - 2,0% de Ni - 0,25% de C - el resto de Cr desde el punto de vista de la resistencia y la resistencia a la corrosión.

A continuación, se describirá un método para producir suministros médicos según la presente invención.

5 Con un material base hecho de uno cualquiera de los materiales metálicos se forma una forma predeterminada, y se somete a continuación a un tratamiento de desengrasado. A continuación, el material base se somete a uno cualquiera de tratamiento electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o tratamiento mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos para formar una película sobre la superficie del material base. Es preferible adoptar el tratamiento de oxidación anódica como tratamiento electroquímico, el tratamiento médico como tratamiento químico, el tratamiento de calentamiento como tratamiento térmico, los procesos de tratamiento térmico como tratamiento térmico y mecánico y los procesos de tratamiento mecánico como tratamiento mecánico. Se describirá el método con respecto al caso de realizar tratamiento de oxidación anódica para formar una película sobre la superficie del material base como ejemplo. Es innecesario decir que la presente invención no está limitada al tratamiento de oxidación anódica.

10 En el tratamiento de oxidación anódica, el material base con una forma determinada se sumerge en una disolución electrolítica y se usa como ánodo para aplicar corriente para electrolizar. Como disolución electrolítica a usar se usa un baño electrolítico ácido o un baño electrolítico alcalino que corresponde al tipo de material base.

15 Los ejemplos de baño electrolítico ácido pueden incluir un baño mezcla de agua y ácido sulfúrico (por ejemplo, contenido de ácido sulfúrico: de 5 a 30% en masa y preferentemente de 10 a 25% en masa), baño mezcla de agua – ácido fosfórico- ácido sulfúrico (por ejemplo, 35 g/l de ácido sulfúrico y 25 g/l de ácido fosfórico), baño mezcla de agua – peróxido de hidrógeno acuoso – ácido fosfórico – ácido sulfúrico (por ejemplo, 35 g/l de ácido sulfúrico, 25 g/l de ácido fosfórico y 10 g/l de peróxido de hidrógeno acuoso), baño mezcla de agua- ácido ascórbico - ácido fosfórico – ácido sulfúrico (por ejemplo, 35 g /l de ácido sulfúrico, 25 g/l de ácido fosfórico y 10 g/l de ácido ascórbico) y baño mezcla de agua – formalina – peróxido de hidrógeno acuoso – ácido clorhídrico (por ejemplo, 40% en masa de ácido clorhídrico, 2% en masa de peróxido de hidrógeno acuoso y 10% en masa de formalina).

20 Adicionalmente, los ejemplos de baño electrolítico alcalino pueden incluir un baño mezcla de agua – hidróxido de aluminio – fosfato de sodio – fluoruro de potasio – hidróxido de potasio (por ejemplo, 165 g/l de hidróxido de potasio, 35 g/l de fluoruro de potasio, 35 g/l de fosfato de sodio, y 35 g/l de hidróxido de aluminio).

25 Es preferible usar el baño electrolítico ácido cuando el material base es Ti o aleación de Ti o acero inoxidable, y el baño electrolítico alcalino cuando el material base es aleación de Co-Cr.

30 En la electrólisis, se usa como corriente de carga una corriente pulsada que tiene una frecuencia de 50 Hz o más y preferentemente 10.000 Hz o menos. Cuando se usa como corriente de carga una corriente pulsada que tiene una frecuencia de 50 Hz o más, se puede formar una película que incluye microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad de por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ . Cuando la corriente de carga es corriente continua (DC) se puede formar solo una película que no contiene ni microporos ni microirregularidades como se muestra en la Fig. 3(a). Tal película puede ser insuficientemente impregnada con yodo y un compuesto de yodo con el resultado de que no se puede impartir a los suministros suficiente actividad antimicrobiana. En este caso, se requiere equipo a gran escala para generar corriente pulsada que tenga una frecuencia que exceda de 10.000 Hz y por lo tanto, se incrementa el coste requerido para el equipo, ocasionando alto coste de producción. Por el anterior motivo, la corriente aplicada en el tratamiento de oxidación anódica en la invención es preferentemente corriente pulsada de 50 a 10.000 Hz. La frecuencia es más preferentemente de 1.000 a 5.000 Hz desde el punto de vista del número de microporos que se van a formar.

35 El tratamiento médico como tratamiento químico, el tratamiento de calentamiento como tratamiento térmico, los procesos de tratamiento térmico como tratamiento térmico y mecánico, o los procesos de tratamiento mecánico como tratamiento mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos se pueden adoptar en lugar del tratamiento de oxidación anódica como tratamiento electroquímico.

40 Los ejemplos de tratamiento médico pueden incluir un método en el que se usa un baño de tipo alcalino a alta temperatura o un baño ácido y el material base se sumerge en este baño para formar película químicamente tratada que tiene microporos y/o microirregularidades sobre la superficie del material base. Se ejemplifican un método en el que se usa un baño de tipo alcalino a alta temperatura, por ejemplo, un baño de mezcla de agua – nitrato de potasio – hidróxido de sodio a 140°C (por ejemplo, 60 partes en peso de hidróxido de sodio, 40 partes en peso de nitrato de potasio y 500 partes en peso de agua) y el material base se sumerge en este baño durante 10 minutos y un método en el que como baño ácido se usa, por ejemplo, un baño mezcla de agua – peróxido de hidrógeno – ácido oxálico a 30°C (por ejemplo, 25% en masa de ácido oxálico (100 g/l) y 3,5% en masa de peróxido de hidrógeno (30%)) y el material base se sumerge en este baño durante 30 minutos. Este tratamiento se aplica preferentemente en el caso de usar acero inoxidable tal como SUS 304 como material base.

45 Adicionalmente, los ejemplos del tratamiento de calentamiento pueden incluir un método en que le material base se calienta (temperatura de calentamiento: de 600 a 800°C y preferentemente 700°C x 1 h) en la atmósfera para formar una película (película de óxido) sobre la superficie del material base. Adicionalmente, los ejemplos de procesos de tratamiento térmico pueden incluir métodos en los que la superficie del material base se irradia con un haz de

electrones o un haz láser. Adicionalmente, los ejemplos de procesos de tratamiento mecánico pueden incluir métodos que usan granallado. En estos tratamientos, es esencial hacer un examen con antelación antes de determinar las condiciones de tratamiento de modo que se obtenga una película que tiene microirregularidades o microporos que tienen una deseada estructura de la superficie. En este caso, estos tratamientos se aplican preferentemente cuando se usa acero inoxidable o aleación de Co-Cr como material base.

En la presente invención, se efectúa tratamiento tal como tratamiento de oxidación anódica para formar una película que tiene microporos o microirregularidades sobre la superficie del material base y a continuación, se lleva a cabo tratamiento de impregnación con yodo para impregnar la película con yodo o compuestos de yodo. El tratamiento de impregnación con yodo se puede llevar a cabo como sigue: el material base que se ha sometido a, por ejemplo, tratamiento de oxidación anódica, se lava con agua, a continuación se sumerge en una disolución acuosa de yodo o un compuesto de yodo y se aplica corriente continua usando el material base como ánodo para llevar a cabo electrólisis a un voltaje constante o densidad de corriente constante. La disolución acuosa usada para la electrólisis es preferentemente una disolución acuosa que contiene de 0,1 a 1,0% en masa de yodo o compuestos de yodo. Cuando la cantidad de yodo o compuestos de yodo es menor de 0,1% en masa, el contenido de yodo con el que se impregna la película es tan pequeño que no se puede desarrollar la deseada actividad antimicrobiana. Incluso si se añade yodo o compuesto de yodo en una cantidad que excede de 1,0% en masa por otra parte, el efecto se satura y esto no es económicamente ventajoso. La cantidad de yodo o compuesto de yodo es más preferentemente de 0,3 a 0,5% en masa.

Adicionalmente, como compuesto de yodo a añadir en la disolución acuosa, los compuestos de yodo son todos preferibles. Entre estos compuestos, son preferibles desde el punto de vista de la biocompatibilidad piliivinilpirrolidona-yodo (PVPI),  $\beta$ -ciclodextrina-yodo (BCDI) y yoduro de plata.

En el tratamiento de impregnación de yodo, la anodización a voltaje constante se lleva a cabo a voltaje constante que varía de 100 a 200 V durante de 1 a 10 minutos. La anodización a densidad de corriente constante se lleva a cabo preferentemente a una densidad de corriente constante que varía de 0,05 a 10 A/dm<sup>2</sup> durante de 1 a 10 minutos.

La presente invención se describirá con más detalle por medio de Ejemplos.

### Ejemplos

(Ejemplo 1)

Se usaron una aleación de Ti (aleación JIS tipo 60 de base en % en masa, 6% de Al – 4% de V – el resto de Ti) y acero inoxidable (SUS 304) como materiales base para fabricar discos (grosor de la chapa: 2,0 mm) como piezas de ensayo para ensayo in vitro y clavos de fijación externa para un conejo como piezas de ensayo para un ensayo in vivo.

Entre estas piezas de ensayo, las piezas de ensayo de aleación de Ti se sometieron a tratamiento de desengrasado y a continuación a tratamiento de oxidación anódica. En el tratamiento de oxidación anódica, la pieza de ensayo se electrolizó a voltaje constante (150 V) durante 5 minutos en una disolución electrolítica ácida (temperatura de la disolución: temperatura ambiente) de un baño de mezcla que contiene ácido sulfúrico (35 g/l) – ácido fosfórico (25 g/l) – peróxido de hidrógeno acuoso (10 g/l). En este caso, aunque se hizo que la corriente de carga tuviera una densidad de corriente inicial de 8 A/dm<sup>2</sup>, el valor de la corriente descendió de orden con el paso del tiempo debido a la electrólisis a voltaje constante. En este caso, como corriente, se usó corriente pulsada que tiene una frecuencia de 10.000 Hz. Las piezas de ensayo en las que no se realizó el tratamiento de oxidación anódica se consideraron ejemplos comparativos.

Primero, las piezas de ensayo oxidadas anódicamente (piezas de ensayo de aleación de Ti) se sometieron a microscopía electrónica de barrido (aumento: 2.500 veces) para observar la estructura de la superficie de la película de óxido formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo en cinco o más campos visuales, midiendo por ello el número de poros formado en la película de óxido en cada campo visual. A continuación, se calculó una media aritmética de los valores obtenidos en los campos visuales para determinar el número de poros de la película de óxido formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo. Adicionalmente, se observó la sección de cada pieza de ensayo con un microscopio electrónico de barrido (aumento: 2.500 veces) en cinco campos visuales para medir el grosor medio de la película de óxido formada sobre la superficie.

A continuación, las piezas de ensayo anódicamente oxidadas (piezas de ensayo de aleación de Ti) se limpiaron con agua durante un minuto. Después de limpiar con agua, la pieza de ensayo se sumergió en una disolución acuosa de compuestos de yodo preparada disolviendo 0,5% en masa de polivinilpirrolidona yodo (PVPI) que es un compuesto de yodo en agua pura y la pieza de ensayo se acomodó en el lado anódico y una placa de Ti puro se acomodó en el lado catódico para realizar electrólisis a voltaje constante de 120 V, llevando a cabo por ello el tratamiento de impregnación con yodo. En el tratamiento de impregnación con yodo, la densidad de corriente inicial se estableció en alrededor de 0,2 A/dm<sup>2</sup> para provocar que la electroforesis impregnase la película de óxido formada sobre la

superficie de la pieza de ensayo con el compuesto de yodo.

En este caso, las piezas de ensayo que no se oxidaron anódicamente se desengrasaron y limpiaron con agua durante un minuto previamente al ensayo.

- 5 A continuación, usando una parte de estas piezas (discos) de ensayo obtenidas tratadas, se efectuó un ensayo de actividad antimicrobiana por un ensayo in vivo según las provisiones de JIS Z 2801. Como organismo patógeno, se usaron *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) y *Escherichia coli* (MG 1455). El ensayo se repitió 15 veces para cada pieza de ensayo. Cuando el número de células que quedan después de que ha pasado un determinado tiempo es menor, se estima que la pieza de ensayo es superior en actividad antimicrobiana.
- 10 Adicionalmente, usando la pieza (placa semicircular) de ensayo obtenida, se evaluó la citotoxicidad de la pieza de ensayo por ensayo in vitro por el método de formación de colonias usando la línea celular de fibroblasto de rata V79. La pieza de ensayo se sumergió en un fluido de cultivo contenido en una placa Petri y se inoculó el V79 anterior sobre la pieza de ensayo para confirmar la formación de colonias para su evaluación.
- 15 Adicionalmente, usando el clavo de fijación externo de conejo obtenido, se usaron 6 conejos domésticos blancos de Japón y se hizo que el clavo perforara cada uno de los fémures para un ensayo in vivo. Después de 14 días, se hizo morir al conejo de manera suave y cuidadosa para hacer un estudio histológico y se observó el grado de inflamación e infección del tejido alrededor de la parte perforada por el clavo para dar los percentiles de puntuación a estos grados para evaluar. Los elementos de evaluación son como sigue: inflamación de la parte perforada por el clavo, absceso alrededor del clavo, médula ósea, e inflamación alrededor de la punta del clavo. La puntuación era 2 cuando la inflamación o formación de absceso causado por el clavo era una enfermedad seria, 1 cuando la inflamación o formación de absceso era pequeña, 2 cuando la médula ósea formaba absceso y 1 cuando la médula ósea era pequeña y 0 en otros casos, para evaluar por los puntos totales de los elementos de evaluación. Cuando la puntuación total de los elementos de evaluación es más pequeña, se considera que la inflamación y la infección son pequeñas. Adicionalmente, al mismo tiempo, se confirmó la formación de osteoide sobre la superficie del clavo para evaluar la osteoconductividad.
- 20
- 25 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2

Pieza de ensayo No.	Material base *	Tratamiento de oxidación anódica	Corriente de carga		Estructura de una película de óxido		Actividad antimicrobiana		Citotoxicidad		Evaluación histológica		Consideraciones
			Tipo **	Frecuencia Hz	Número de microporos (numero/mm <sup>2</sup> )	Grosor de la película μm	Número de células después de esperar durante 24 h ***	Formabilidad de colonia	Célula V79	Puntuación total de la inflamación e infección	Osteoconductividad		
A1	A	Tratada	a	1.000	1,5 x 10 <sup>9</sup>	5,2	0,07	Escherichia coli	Buena	0	2,92	O	Ejemplo de la presente invención
A2	A	Sin tratar	-	-	-	-	181	Escherichia coli	Buena	1.281	4,42	O	Ejemplo comparativo
A3	B	Sin tratar	-	-	-	-	347	Escherichia coli	Buena	1.600	4,92	Δ	Ejemplo comparativo

\*\*\*) A: aleación de Ti (JIS tipo 60), B: acero inoxidable (SUS 304)

\*\*\*) a: pulsada

\*) a: pulsada

\*\*\*) Número inicial de bacterias: alrededor de 2.000.

Se encuentra que se forma una película de óxido que tiene tantos como  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más número de poros en el Ejemplo de la presente invención (pieza de ensayo No. A1)

Adicionalmente, en el Ejemplo de la presente invención (pieza de ensayo No. A1), la formación de colonias se suprime significativamente, de modo que el número de *Staphylococcus aureus* que es alrededor de 2.000 antes del comienzo del ensayo se reduce a una media de 0,07 después de 24 h y además, el número de *Escherichia coli* que es casi alrededor de 2.000 antes del comienzo del ensayo antimicrobiano se reduce a una media de 0 después de 24 h, mostrando que el ejemplo de la presente invención es superior en actividad antimicrobiana. En los ejemplos comparativos, por otra parte, el número de células observadas después de 24 h es 181 (pieza de ensayo número A29 y 347 (pieza de ensayo No. A3) en el caso de *Staphylococcus aureus* y 1.281 (pieza de ensayo No. A2) y 1.600 (pieza de ensayo No. A3) en el caso de *Escherichia coli*. Estas diferencias se puede decir que tienen significación estadística.

Adicionalmente, en el Ejemplo de la presente invención, los puntos totales de la evaluación de la inflamación e infección son significativamente menores que en los Ejemplos comparativos y por lo tanto, se puede decir que el Ejemplo de la presente invención es de inflamación e infección reducida. Adicionalmente, esta diferencia de los Ejemplos comparativos también tiene significancia estadística y esto muestra que el Ejemplo de la presente invención reduce la infección inducida por un clavo y es superior en actividad antimicrobiana y biocompatibilidad. Adicionalmente, el Ejemplo de la presente invención es similar al titanio en la buena formación de osteoide y hueso y se puede decir que el Ejemplo de la presente invención tiene suficiente osteoconductividad.

Además, se ha confirmado que el Ejemplo de la presente invención es similar a los Ejemplos comparativos en que las colonias de la línea celular de fibroblasto de rata V79 están bien formadas, de modo que no tiene citotoxicidad.

#### Ejemplo 2

Se usó acero inoxidable (SUS 304) como material base para fabricar piezas de ensayo del tipo disco (grosor de la chapa: 2 mm) para ensayo antimicrobiano. Estas piezas de ensayo se lavaron cada una con un ácido y a continuación se sometieron a tratamiento de oxidación anódica o a tratamiento médico. En el tratamiento de lavado con ácido, las piezas de ensayo se sumergieron en una disolución de mezcla acuosa de ácido nítrico (5%) – ácido fluorhídrico (3%) a una temperatura del líquido de 40°C durante 3 minutos. En el tratamiento de oxidación anódica, las piezas de ensayo se electrolizaron a un voltaje constante (100 V) durante 15 minutos usando la pieza de ensayo como ánodo y placa de Ti puro como cátodo en una disolución electrolítica ácida (temperatura de la disolución: temperatura ambiente) de un baño de mezcla que contiene ácido clorhídrico (47% en masa) – peróxido de hidrógeno acuoso (2% en masa) – formalina (10% en masa) – agua. Como corriente de carga, se usó corriente pulsada que tiene una frecuencia de 3.000 Hz. El valor de la corriente inicial era  $3,5 \text{ A/dm}^2$ . En el tratamiento médico, las piezas de ensayo se sumergieron en un baño a 30°C de mezcla de ácido oxálico (25% en masa) – peróxido de hidrógeno (3,5% en masa) – agua destilada que era un baño ácido a alta temperatura durante 30 minutos.

Las piezas de ensayo que se oxidaron anódicamente o se trataron usando una medicina se sometieron a microscopía electrónica de barrido (aumento: 2.500 veces) para observar la estructura de la superficie de la película (película de óxido) formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo en cinco o más campos visuales, midiendo por ello el número de poros formados en la película en cada campo visual. A continuación se calculó la media aritmética de los valores obtenidos en los campos visuales para determinar el número de poros de la película formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo. Adicionalmente, la sección de cada pieza de ensayo se observó con un microscopio electrónico de barrido (aumento: 2.500 veces) en cinco campos visuales para medir un grosor medio de la película formada sobre la superficie.

A continuación, una parte de las piezas de ensayo se lavaron con agua. Después de lavar con agua, la pieza de ensayo se sumergió en una disolución acuosa de compuesto de yodo preparada disolviendo 0,5% en masa de polivinilpirrolidona-yodo (PVPI) que es un compuesto de yodo en agua pura y la pieza de ensayo se acomodó en el lado anódico y una placa de Ti puro se acomodó en el lado catódico para realizar electrólisis con un voltaje constante de 120 V (corriente continua (DC)) durante 5 minutos para provocar electroforesis, llevando a cabo por ello el tratamiento de impregnación con yodo para impregnar la película de óxido formada sobre la superficie de la pieza de ensayo con el compuesto de yodo. En el tratamiento de impregnación con yodo, la densidad de corriente inicial mostrada era alrededor de  $0,2 \text{ A/dm}^2$ .

Con respecto a la piezas de ensayo que fueron solo oxidadas anódicamente o tratadas usando una medicina y las piezas de ensayo sometidas a tratamiento de impregnación con yodo después de oxidadas anódicamente o tratadas usando medicina, se efectuó un ensayo de actividad antimicrobiana por el método de cubrir la película según las disposiciones de JIS Z 2801. Como organismo patógeno, se usó *Escherichia coli* (cepa JCM 1649) y se midió el número de células que quedan después de que ha pasado un tiempo predeterminado (24 h) para evaluar la actividad antimicrobiana. Cuando el número de células que quedan después de pasado el tiempo prescrito es menor, se estima que la pieza de ensayo es superior en actividad antimicrobiana. Cuando el número de células que era al principio  $42.000/\text{ml}$  ( $4.2 \times 10^4/\text{ml}$ ) se midió después de que ha pasado un periodo (24 h) de tiempo predeterminado, el caso en el que el número de células se redujo a menos de  $10/\text{ml}$  se puntuó como 4 (valor de la actividad antimicrobiana), el caso en el que el número de células se redujo a  $10/\text{ml}$  o más y menos de  $100/\text{ml}$  se

puntuó como 3 (valor de actividad antimicrobiana), el caso en el que el número de células se redujo a 100/ml o más y menos de 1.000/ml se puntuó como 2 (valor de actividad antimicrobiana), el caso en el que el número de células se redujo a 1.000/ml o más y menos de 10.000/ml se puntuó como 1 (valor de actividad antimicrobiana) y el caso en el que el número de células era 10.000/ml o más se puntuó como 0 (valor de actividad antimicrobiana).

5 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 3.

Tabla 3

Pieza de ensayo No.	Material base *	Tratamiento de oxidación anódica		Tratamiento médico	Película			Tratamiento de impregnación con yodo	Evolución de la actividad antimicrobiana	Comentarios	
		Tipo **	Corriente de carga		Presencia o ausencia de microporos o microirregularidades	Número de microporos (número/mm <sup>2</sup> )	Grosor de la película (µm)				Número de células después de esperar durante 24 h
21	B	A	3.000	-	Presentes	16 x 10 <sup>4</sup>	4,9	Sin tratar	0	Ejemplo comparativo	
22								Tratada	4	Ejemplo de la presente invención	
23	B	-	-	Disolución de mezcla a alta temperatura ***	Presentes	8,6 x 10 <sup>4</sup>	1,2	Sin tratar	0	Ejemplo comparativo	
24								Tratada	4	Ejemplo de la invención	

\*) B: SUS 304

\*\*\*) a: pulsada

\*\*\*) Acido oxálico –peróxido de hidrógeno acuoso – agua (temperatura del líquido: 30°C).

Se encuentra que todos los Ejemplos de la presente invención exhiben la puntuación 4 (valor de la actividad antimicrobiana), de modo que cada una mantiene excelente actividad antimicrobiana. Con respecto a los Ejemplos comparativos en los que no se realiza tratamiento de impregnación con yodo, el valor de la actividad antimicrobiana es 0, es decir, estos Ejemplos comparativos no exhiben ninguna actividad antimicrobiana.

### 5 Ejemplo 3

Se usó una aleación de Co-Cr (base de % en masa, 63,0% de Co – 6,0% de Mo – 2,0% de Ni – 0,5% de C – el resto de Cr) como material base para fabricar piezas de ensayo de tipo de disco (grosor de la chapa: 5,0 mm) para ensayo antimicrobiano. Las piezas de ensayo se lavaron cada una con un ácido y a continuación se sometieron a tratamiento de oxidación anódica.

10 En el tratamiento de oxidación anódica, la pieza de ensayo se electrolizó a un voltaje constante (150 V, corriente continua (DC)) durante 15 minutos usando la pieza de ensayo como ánodo y una placa de Ti puro como cátodo en una disolución electrolítica alcalina (temperatura de disolución: temperatura ambiente) de un baño de mezcla que contiene hidróxido de potasio (165 g/l) – fluoruro de potasio (35 g/l) – fosfato de sodio (35 g/l) – hidróxido de aluminio (35 g/l) – agua. Como corriente de carga, se usó corriente pulsada que tiene una frecuencia de 5.000 Hz. El valor de la corriente inicial era 8 A/dm<sup>2</sup>.

15 Las piezas de ensayo obtenidas se sometieron a microscopía electrónica de barrido (aumento: 2.500 veces) para observar la estructura de la superficie de la película (película de óxido) formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo, determinando por ello el número de poros formados sobre la superficie de cada pieza de ensayo y el grosor medio de la película de la misma manera que en el Ejemplo 2.

20 A continuación, una parte de las piezas de ensayo sometidas a estos tratamientos se lavaron con agua. A continuación, la pieza de ensayo se sumergió en una disolución acuosa del compuesto de yodo preparada disolviendo 0,5% en masa de polivinilpirrolidona-yodo (PVPI) que era un compuesto de yodo en agua pura y la pieza de ensayo se acomodó en el lado anódico y una placa de Ti puro se acomodó en el lado catódico para realizar la electrólisis a un voltaje constante de 150 V (corriente continua (DC)) durante 5 minutos para provocar la electroforesis, llevando a cabo por ello el tratamiento de impregnación con yodo para impregnar la película de óxido formada sobre la superficie de la pieza de ensayo con el compuesto de yodo. En el tratamiento de impregnación con yodo, la densidad de corriente inicial era de alrededor de 0,2 A/dm<sup>2</sup>.

25 Con respecto a las piezas de ensayo que fueron solo oxidadas anódicamente y las piezas de ensayo sometidas a tratamiento de impregnación con yodo después de oxidadas anódicamente, se efectuó un ensayo de actividad antimicrobiana por el método de cubrir la película según las disposiciones de JIS Z 2801 para evaluar la actividad antimicrobiana de cada pieza de ensayo de la misma manera que en el Ejemplo 2. El método de evaluación era el mismo que el del Ejemplo 2.

30 Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 4.

Tabla 4

Pieza de ensayo No.	Material base *	Tratamiento de oxidación anódica		Película			Tratamiento de impregnación con yodo	Evolución de la actividad antimicrobiana	Comentarios
		Corriente de carga	de	Presencia o ausencia de microporos o microirregularidades	Número de microporos (número/mm <sup>2</sup> )	Grosor de la película (µm)			
31	C	a	3.000	Presentes	7,6 x 10 <sup>4</sup>	3,6	Sin tratar	0	Ejemplo comparativo
32							Tratada	4	Ejemplo de la presente invención

\*) C: aleación de Co-Cr

\*\*\*) a: pulsada

Se encuentra que todos los Ejemplos de la presente invención exhiben una puntuación de 4 como valor de la actividad antimicrobiana, de modo que mantienen una excelente actividad antimicrobiana. Con respecto a los Ejemplos comparativos en los que no se realiza impregnación con yodo, el valor de la actividad antimicrobiana es 0, es decir, estos Ejemplos comparativos no exhiben ninguna actividad antimicrobiana.

#### 5 Ejemplo 4

Se usó acero inoxidable (SUS 304) como material base para fabricar piezas de ensayo de tipo disco para ensayo antimicrobiano (grosor de placa: 2 mm). Estas piezas de ensayo se sometieron primero a granallado como procesos de tratamiento mecánico del tratamiento mecánico. El granallado se realizó usando cuatro tipos de granalla de alúmina uno a uno. En el tratamiento en una primera etapa, se usó granalla de alúmina de malla nº 60 para realizar el granallado a una presión de 3,5 kg/cm<sup>2</sup> durante alrededor de 2 minutos cuidadosamente desde todas las direcciones para no dejar ninguna parte sin granallar. A continuación, en una segunda etapa, la superficie tratada por granallado usando granalla de malla nº 60 se granalló cuidadosamente usando granalla de alúmina de mala nº 100 con la misma presión y tiempo que en la primera etapa de manera tal para que sea uniformemente granallada. A continuación, en una tercera etapa, la superficie tratada por granallado usando granalla de malla nº 100 se granalló cuidadosamente usando una granalla de alúmina de malla nº 150 con la misma presión y tiempo para que sea uniformemente granallada. A continuación, en una cuarta etapa, la superficie tratada por granallado usando granalla de malla nº 150 se granalló usando una granalla de alúmina de nº 200 con la misma presión y tiempo que anteriormente. Por consiguiente, se proporcionó macroirregularidad a la superficie de la pieza de ensayo. La rugosidad de la superficie en el estado granallado cuando se mide según las disposiciones de JIS B 0601-1994 era como sigue: la rugosidad aritmética media Ra era 2 µm, la máxima altura del perfil de rugosidad Ry era 55 µm y la altura media de las irregularidades en diez puntos Rz del perfil de rugosidad era 3,5 µm.

A continuación, la pieza de ensayo que tiene las propiedades de la superficie mencionadas anteriormente se sometió adicionalmente a tratamiento médico que era un tratamiento químico. En este tratamiento médico, la pieza de ensayo anterior se trató sumergiendo la pieza de ensayo en un baño mezcla que contiene ácido sulfúrico (50 g) – ácido oxálico (50 g) – agua (400 g) a una temperatura del líquido de 60°C durante una hora. La superficie granallada se oxidó químicamente a una superficie erosionada micronizada que tiene una película de óxido sobre su superficie. La rugosidad de la superficie en este momento era como sigue: la rugosidad aritmética media Ra era 2,5 µm, la altura máxima del perfil de rugosidad Ry era 65 µm y la altura media de las irregularidades en diez puntos Rz del perfil de rugosidad era 4,3 µm.

Las piezas de ensayo obtenidas se sometieron a microscopía electrónica de barrido (aumento: 2.500 veces) para observar la estructura de la superficie de la película (película de óxido) formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo, observando por ello el número de microirregularidades de la película formada sobre la superficie de cada pieza de ensayo de la misma manera que en el Ejemplo 2.

A continuación, una parte de las piezas de ensayo sometidas a estos tratamientos se limpiaron minuciosamente con agua. A continuación, la pieza de ensayo se sumergió en una disolución acuosa de compuesto de yodo (temperatura del líquido: 25°C) preparada disolviendo 0,5% en masa de β-ciclodextrina yodo (BCDI) que es un compuesto de yodo en agua pura y la pieza de ensayo se acomodó en el lado anódico y una placa de Ti puro se acomodó en el lado catódico para efectuar la electrólisis a un voltaje constante de 150 V (corriente continua (DC)) durante 3 minutos para provocar electroforesis, llevando a cabo por ello el tratamiento de impregnación con yodo para electrodepositar el compuesto de yodo sobre las microirregularidades de la película de óxido formada sobre la superficie de la pieza de ensayo. En el tratamiento de impregnación de yodo, la densidad de corriente inicial era alrededor de 12 A/dm<sup>2</sup> y la densidad de corriente se disminuyó gradualmente con el paso del tiempo.

Con respecto a las piezas de ensayo que solo se trataron mecánicamente y se trataron usando una medicina y las piezas de ensayo sometidas a tratamiento de impregnación con yodo después de tratadas mecánicamente y tratadas usando una medicina, se efectuó un ensayo de actividad antimicrobiana por el método de cobertura con película según las disposiciones de JIS Z 2801 para evaluar la actividad antimicrobiana de cada pieza de ensayo de la misma manera que en el Ejemplo 2. El número de células en el inicio del ensayo era 56.000/ml (5,6 x 10<sup>4</sup>/ml). El método de evaluación era el mismo que el del Ejemplo 2.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 5.

50

Tabla 5

Pieza de ensayo No.	Material base *	Procesos de tratamiento mecánico		Tratamiento médico	Película		Tratamiento de impregnación con yodo	Evolución de la actividad antimicrobiana	Comentarios
		Tipo **	Tipo ***		Presencia o ausencia de microporos o microirregularidades	Número de microirregularidades (número/mm <sup>2</sup> )			
41	B	a	α		Presentes	9,2 x 10 <sup>4</sup>	Sin tratar	Número de células después de esperar durante 24 h 0	Ejemplo comparativo
42	B	a	α		Presentes	9,5 x 10 <sup>4</sup>	Tratada	4	Ejemplo de la presente invención

\*) B: SUS 304

\*\*) a: granallado usando una granalla de alúmina

\*\*\*) α : sumergir en disolución a 60°C de mezcla de ácido sulfúrico – ácido oxálico – agua

Se encuentra que todos los Ejemplos de la presente invención exhiben la puntuación 4 como valor de la actividad antimicrobiana, de modo que mantiene cada uno excelente actividad antimicrobiana. Con respecto a los Ejemplos comparativos en los que no se realizó tratamiento de impregnación con yodo, el valor de la actividad antimicrobiana es 0, es decir, estos Ejemplos comparativos no exhiben ninguna actividad antimicrobiana.

5

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Suministros médicos metálicos que usan un material metálico como material base, comprendiendo los suministros médicos una película que tiene microporos y/o microirregularidades sobre la superficie del material base, en los que los microporos y/o microirregularidades se impregnan con yodo o compuestos de yodo, y en los que la película comprende los microporos y microirregularidades que tienen una densidad de por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más, y en los que el compuesto de yodo se selecciona del grupo que consiste en yoduro de plata, yoduro de potasio, yoduro de níquel, yoduro de hierro, yoduro de estaño, yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo, yoduro de isopropilo, yoduro de vinilo, yoduro de amilo, yoduro de crotilo, yoduro de propargilo, yoduro de fenilacetileno, yodobenceno, yoduro de bencilo, yoduro de benzoilo, yoduro de fenacilo, yoduro de xilileno, yoduro de ftaleína, yoduro de hidroquinona, compuestos de inclusión de ciclodextrina-yodo, yoduro de trimetilsulfonio, yoduro de trifenilsulfonio, polivinilpirrolidona-yodo y polivinilftalimida-yodo.
- 15 2. Los suministros médicos metálicos según la reivindicación 1, en los que la película se forma por uno cualquiera de tratamiento electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos.
3. Los suministros médicos metálicos según la reivindicación 2, en los que el tratamiento electroquímico es tratamiento de oxidación anódica, el tratamiento químico es tratamiento médico, el tratamiento térmico y/o mecánico es uno cualquiera de tratamiento de calentamiento, procesos de tratamiento térmico y procesos de tratamiento mecánico.
- 20 4. Los suministros médicos metálicos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en los que el compuesto de yodo es polivinilpirrolidona-yodo,  $\beta$ -ciclodextrina-yodo o yoduro de plata.
5. Los suministros médicos metálicos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en los que el material metálico es un metal puro seleccionado del grupo que consiste en Ti y Co o una aleación seleccionada del grupo que consiste en una aleación de Ti, una aleación de Co, acero inoxidable y una aleación de Co-Cr.
- 25 6. Los suministros médicos metálicos según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en los que la película se ha sometido a tratamiento de oxidación anódica y la película tiene un grosor de  $3 \mu\text{m}$  o más.
- 30 7. Un método para producir suministros médicos metálicos, comprendiendo el método usar un material metálico como material base, tratar el material base llevando a cabo uno cualquiera de tratamiento electroquímico, tratamiento químico, tratamiento térmico y/o mecánico o una combinación de dos o más de estos tratamientos para formar una película que tiene microporos y/o microirregularidades que tienen una densidad de por lo menos  $5 \times 10^4/\text{mm}^2$  o más sobre la superficie del material base, y llevar a cabo tratamiento de impregnación con yodo para impregnar la película con yodo o compuestos de yodo, para fabricar suministros médicos, en los que el compuesto de yodo se selecciona del grupo que consiste en yoduro de plata, yoduro de potasio, yoduro de níquel, yoduro de hierro, yoduro de estaño, yoduro de metilo, yoduro de etilo, yoduro de propilo, yoduro de butilo, yoduro de isopropilo, yoduro de vinilo, yoduro de amilo, yoduro de crotilo, yoduro de propargilo, yoduro de fenilacetileno, yodobenceno, yoduro de bencilo, yoduro de benzoilo, yoduro de fenacilo, yoduro de xilileno, yoduro de ftaleína, yoduro de hidroquinona, compuestos de inclusión de ciclodextrina-yodo, yoduro de trimetilsulfonio, yoduro de trifenilsulfonio, polivinilpirrolidona-yodo y polivinilftalimida-yodo.
- 35 8. El método para producir suministros médicos metálicos según la reivindicación 7, en el que el tratamiento electroquímico es tratamiento de oxidación anódica, el tratamiento químico es tratamiento médico, el tratamiento térmico y/o mecánico es uno cualquiera de tratamiento de calentamiento, procesos de tratamiento térmico y procesos de tratamiento mecánico.
- 40 9. El método para producir suministros médicos metálicos según la reivindicación 8, en el que el tratamiento de oxidación anódica es un tratamiento en el que se usa un baño electrolítico ácido o un baño electrolítico alcalino como disolución electrolítica, y se aplica corriente pulsada que tiene una frecuencia de 50 a 10.000 Hz al material base en la disolución electrolítica para llevar a cabo el tratamiento de electrólisis.
- 45 10. El método para producir suministros médicos metálicos según la reivindicación 8, en el que el tratamiento médico es un tratamiento en el que se usa un baño alcalino o un baño ácido que tiene una temperatura del líquido de  $30^\circ\text{C}$  o más y el material base se sumerge en el baño alcalino o baño ácido.
- 50 11. El método para producir suministros médicos metálicos según la reivindicación 8, en el que el proceso de tratamiento mecánico es un granallado.
12. El método para producir suministros médicos metálicos según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 11, en el que el compuesto de yodo es polivinilpirrolidona-yodo,  $\beta$ -ciclodextrina-yodo o yoduro de plata.

13. El método para producir suministros médicos metálicos según una cualquiera de las reivindicaciones 7 a 12, en el que el material base está hecho de uno cualquiera de Ti o aleación de Ti, acero inoxidable, y una aleación de Co-Cr.

Fig.1

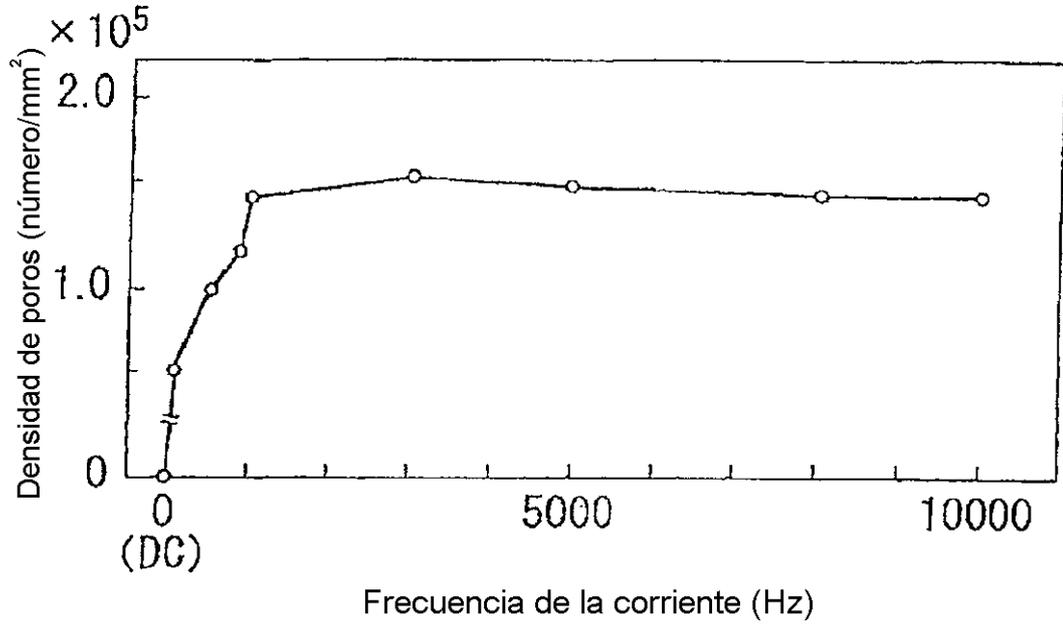


Fig.2

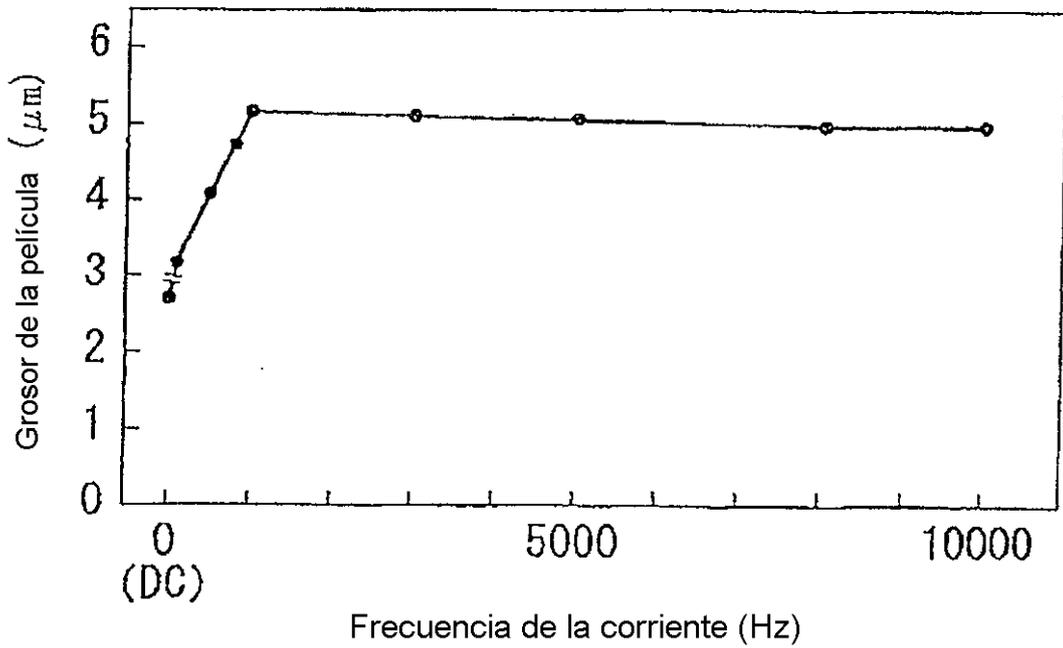
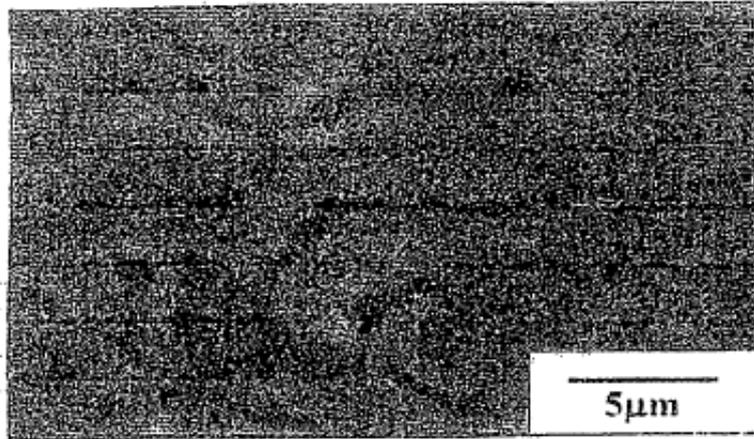
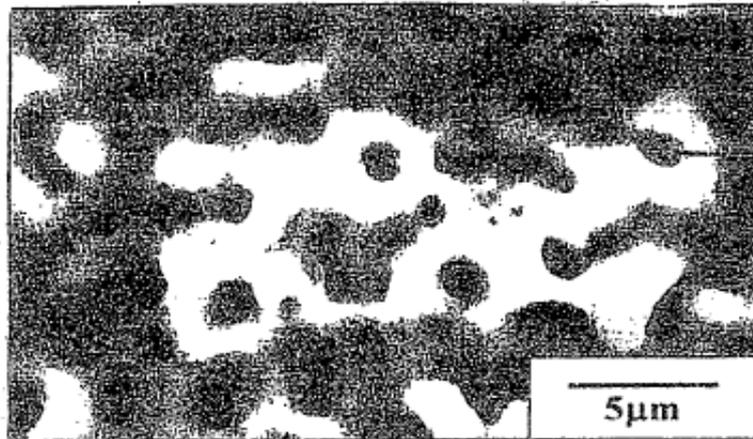


Fig.3

(a) DC



(b) 50Hz



(c) 1000Hz

