

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 536 781**

51 Int. Cl.:

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

C23C 18/00 (2006.01)

C25D 11/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.06.2010 E 10782995 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.03.2015 EP 2437798**

54 Título: **Osteosíntesis con nano-plata**

30 Prioridad:

02.06.2009 US 183261 P
02.06.2009 DE 102009023459

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
28.05.2015

73 Titular/es:

AAP IMPLANTATE AG (100.0%)
Lorenzweg 5
12099 Berlin , DE

72 Inventor/es:

DINGELDEIN, ELVIRA;
GASQUERES, CYRILLE;
WITTE, FRANK y
ELIZIER, AMIR

74 Agente/Representante:

LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 536 781 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

Osteosíntesis con nano-plata

Campo de la invención

5 La presente invención se refiere, en general, a un revestimiento anti-bacteriano multi-funcional, que se compone de plata, a implantes y/o herramientas médicas que comprenden un revestimiento de este tipo y a un método así como a un aparato para producir un revestimiento de este tipo.

Antecedentes de la invención

10 Se sabe que los iones de plata inhiben fuertemente el crecimiento de bacterias y otros microorganismos. Los iones de plata destruyen importantes componentes celulares de los microorganismos, de manera que sus funciones vitales ya no funcionan. La plata muestra una actividad antibacteriana de amplio espectro y es incluso eficaz contra cepas bacterianas resistentes a antibióticos. Además, la plata se dirige a numerosos sitios dentro de la célula bacteriana, reduciendo así la posibilidad de que las bacterias desarrollen algún tipo de resistencia.

15 Con el aumento de la resistencia de la mayoría de los gérmenes patógenos a los antibióticos habitualmente utilizados, la plata ha sido recientemente redescubierta como una sustancia activa antibacteriana. De hecho, debido a su propiedad desinfectante, la plata se ha utilizado durante mucho tiempo para fines higiénicos y médicos.

20 Por ejemplo, los compuestos de plata fueron en la Primera Guerra Mundial armas principales contra la infección de heridas hasta la llegada de los antibióticos. En 1884 el médico obstétrico alemán C.S.F. Crede introdujo nitrato de plata al 1% como una disolución oftálmica para la prevención de la oftalmía gonocócica neonatal, que es quizás el primer uso médico científicamente documentado de la plata. Además, la crema de sulfadiazina de plata era un tratamiento estándar antibacteriano de graves quemaduras y todavía se utiliza ampliamente en las unidades de quemados.

En la actualidad, están disponibles en el mercado muchos productos que contienen plata, tales como apósitos para heridas, catéteres y/o sistemas protésicos de tumores.

25 Un método de fabricación conocido para un revestimiento se basa en un método de revestimiento en vacío que ofrece una protección fiable para las superficies de un implante médico frente a la contaminación bacteriana. Un revestimiento de plata pura se aplica a través de un proceso PVD (siglas inglesas de deposición física de vapor), seguido de un revestimiento de óxido de silicio depositado a través de un proceso PECVD (siglas inglesas de deposición física de vapor potenciada por plasma). El espesor del revestimiento es generalmente inferior a 200 nm.

30 Los procesos PVD y CVD requieren habitualmente sistemas de revestimiento muy caros. Además, también consumen energía debido a los requisitos de alto vacío. Además de ello, la técnica PVD es una técnica "línea de vista", lo que significa que superficies complejas serían muy difíciles de revestir de manera homogénea.

Además, puede desarrollarse una pigmentación irreversible de la piel y/o los ojos, es decir, argiria o argirosis, debido a una posible deposición "excesiva" de plata después de una exposición prolongada a la plata o a compuestos de plata.

35 Además, leucopenias y lesiones neuromusculares podrían ser provocadas por concentraciones incrementadas de plata. En la bibliografía se describieron reacciones alérgicas. Se informó en el pasado que intentos de revestimiento con sales de plata o plata elemental provocaban incrementos significativos en las concentraciones de plata en el suero de los pacientes afectados.

40 Por lo tanto, es un objeto de la presente invención proporcionar un dispositivo médico, realizado, por ejemplo, como un implante que tiene un revestimiento con propiedades mejoradas.

Preferiblemente, dicho revestimiento debería proporcionarse como un revestimiento antibacteriano, por ejemplo en implantes metálico.

En particular, debería ser posible controlar o adaptar la eficacia antibacteriana, por ejemplo la tasa de lixiviación de un revestimiento de este tipo.

Preferiblemente debería fomentarse el crecimiento interno de tejido humano y/o hueso por un revestimiento de este tipo en un implante.

La fabricación de un revestimiento de este tipo se basa en un concepto simple y de costo reducido.

Sumario de la invención

- 5 La solución del objeto de la invención se consigue, sorprendentemente, por la materia objeto de las reivindicaciones independientes adjuntas.

Realizaciones o mejoras ventajosas y/o preferidas son la materia objeto de las respectivas reivindicaciones dependientes adjuntas.

- 10 Por consiguiente, la invención propone un método para tratar una superficie de un dispositivo médico según se define en la reivindicación 1, en particular un dispositivo médico metálico, preferiblemente de un material no biodegradable, que comprende las siguientes etapas:

- proporcionar un sistema coloidal dispersado,
- someter un dispositivo médico al sistema coloidal dispersado, de modo que una superficie del dispositivo médico que se ha de tratar se sumerge en el sistema coloidal dispersado,
- 15 - generar una diferencia de tensión AC (de corriente alterna) preferiblemente asimétrica o simétrica o una combinación tanto de asimétrica como de simétrica entre el dispositivo médico como un primer electrodo y/o un segundo electrodo dispuesto en el sistema coloidal dispersado,
- para convertir la superficie sumergida en una película de óxido mediante oxidación electrolítica por plasma, en donde la superficie convertida es parcialmente cubierta por islas formadas por partículas coloidales dispersadas del sistema coloidal dispersado.

- La invención también propone un dispositivo médico, que comprende preferiblemente un metal o aleación metálica no biodegradable con una superficie tratada, en donde
- la superficie tratada es al menos parcialmente convertida en una película de óxido mediante oxidación electrolítica pro plasma utilizando un sistema coloidal dispersado, y en donde
 - 25 - la superficie convertida es parcialmente cubierta por islas formadas por partículas coloidales dispersadas del sistema coloidal dispersado.

- Una película o capa de óxido porosa se desarrolla por el proceso de oxidación electrolítica por plasma (PEO). Mediante el proceso de PEO el sustrato metálico es provisto como el primer electrodo, preferiblemente como un ánodo, en una "celda electrolítica". Su superficie se convierte en el óxido metálico correspondiente por medio del campo eléctrico aplicado. La película de óxido consiste en fases cristalinas con una superficie altamente porosa y con componentes que se derivan tanto del sistema coloidal dispersado como del dispositivo médico, por ejemplo un implante, como un sustrato. Se proporciona una síntesis de revestimientos de materiales nano-compuestos de partículas de óxido metálico mediante deposición in situ. Las partículas se aplican sobre la superficie del dispositivo médico cuando se oxida la superficie del dispositivo médico. La presente invención permite la formación de un revestimiento sobre cualquier tipo de forma de un dispositivo médico.

- El sistema coloidal dispersado también se puede denominar una dispersión. Es un líquido que contiene partículas dispersadas, en particular las partículas coloidales dispersadas. Las partículas coloidales dispersadas tienen un diámetro medio menor que o igual 100 nm, preferiblemente menor que o igual a 50 nm, lo más preferiblemente menor que o igual a 30 nm. Las partículas también se denominan nano-partículas. Las partículas se dispersan y no se disuelven en el sistema coloidal dispersado.

- Preferiblemente, las partículas no se proporcionan como un polvo que generalmente tiene una amplia distribución de tamaño. En una realización preferida, las partículas tienen una estrecha distribución de tamaño con una FWHM (siglas inglesas de anchura a media altura) de ≤ 25 nm. Una distribución de tamaño de este tipo permite la formación de islas uniformes y una conductividad mejorada en la dispersión.

- 45 En una realización preferida, las partículas se proporcionan como partículas de plata (partículas de Ag o nano-partículas de AG). Dicho revestimiento de nano-plata en las superficies de dispositivos médicos, por ejemplo de superficies de implantes, muestra varios efectos ventajosos: una reducción de la adhesión bacteriana y una inhibición del crecimiento bacteriano. Hasta ahora, no se reseñó ni detectó mecanismo de resistencia alguno frente al efecto de la plata. Dado que la plata actúa más como un antiséptico que como un antibiótico. Un revestimiento de nano-plata de este tipo exhibe excelentes propiedades en términos de eficacia antibacteriana (incluso contra cepas multirresistentes), adherencia y biocompatibilidad (para más ventajas, véase la descripción detallada de la

invención). Esta capa que contiene nano-plata es proporcionada por una conversión química de la superficie del implante, inducida por medio de la oxidación electrolítica por plasma.

5 Como un suplemento o como una alternativa, las partículas son proporcionadas por partículas de apatito, preferiblemente partículas de HA (hidroxiapatito). El apatito es al menos un apatito seleccionado de un grupo que consiste en hidroxiapatito, hidroxiapatito sustituido con Si, fluoroapatito o apatitos carbonatados. Al menos un átomo de Ca de un apatito puede estar reemplazado por Mg, Zn, Cu, Na, K y Sr.

10 El hidroxiapatito mejora la osteoconducción. Esto permite, por ejemplo, una fijación fuerte de un implante insertado en un cuerpo humano o animal. Las partículas de HA de acuerdo con la invención también cubre compuestos de HA-Si (hidroxiapatito sustituido con Si). Un compuesto de HA-Si es un compuesto de HA, en el que al menos un grupo PO_4^{3-} está reemplazado por un grupo SiO_4^{3-} . Un compuesto de HA-Si de este tipo se caracteriza por una biocompatibilidad potenciada.

Como un suplemento adicional o como una alternativa adicional, las partículas son proporcionadas por al menos un tipo de partículas seleccionadas de un grupo que consiste en cobre y zinc. Este tipo de partículas también muestra un efecto antibacteriano.

15 En una realización adicional se proporciona un aditivo, preferiblemente un aditivo de tamaño nanométrico, en la dispersión. Por consiguiente, las partículas comprenden un aditivo, en el que el aditivo es al menos un material seleccionado de un grupo que consiste en metales, óxidos, minerales térreos y fosfatos. Algunos ejemplos típicos son magnesia, fosfato de calcio, α -TCP (fosfato de tri-calcio), vidrio soluble sódico, vidrio soluble potásico y/o silicio. El vidrio soluble es eficaz para la mineralización de los huesos. El aditivo se disuelve o dispersa en el sistema coloidal dispersado. Cabe señalar que los aditivos mencionados anteriormente son ilustrativos y no se limitan a esta enumeración.

20 El sistema coloidal dispersado puede basarse en cualquier tipo de líquido, en particular de conductividad baja o cero. En una realización, el sistema coloidal dispersado se proporciona como una dispersión a base de agua. Preferiblemente, los medio de dispersión son agua pura o agua intercambiada con iones. El agua utilizada no comprende esencialmente electrolitos. En una realización preferida, de manera intencionada no se introducen electrolitos adicionales en el agua destilada. El valor del pH del agua utilizada es menor que o igual a 7, o el valor del pH del agua utilizada es menor que o igual a 7,4.

25 Las partículas como la fase dispersa de la dispersión se proporcionan con una concentración menor que o igual a 100 mg/l, preferiblemente menor que o igual a 20 mg/l, lo más preferiblemente menor que o igual a 2 mg/l. En la realización más preferida, la concentración es menor que o igual a 2 mg/l. Este valor es particularmente adecuado para partículas metálicas, en particular para partículas de Ag para evitar los efectos citotóxicos. Además de ello, estos valores son particularmente adecuados para partículas metálicas, en particular partículas de Ag, para proporcionar una conductividad suficiente en el sistema coloidal dispersado.

30 En una realización preferida, la conductividad en el sistema coloidal dispersado es proporcionada esencialmente sólo o sólo es proporcionada por las propias partículas coloidales dispersadas. Esto es particularmente adecuado para partículas metálicas tales como, por ejemplo, partículas de Ag, en particular en combinación con un emulsionante. Preferiblemente, las partículas, por ejemplo, nano-partículas de Ag, son el único soporte o el soporte más activo para la carga eléctrica en la dispersión. En una realización preferida, las partículas o las partículas metálicas son proporcionadas por un material, formando las islas sobre la película de óxido. Un ejemplo material lo representa la plata. Como un suplemento, o alternativamente, las partículas metálicas o las partículas metálicas dispersadas son proporcionadas por un componente que es un componente del material de sustrato. Por ejemplo, las partículas son proporcionadas por partículas de Ti, si el sustrato (que representa el dispositivo médico) comprende titanio. Se puede evitar una contaminación. También material disuelto tal como, por ejemplo, material disuelto de un dispositivo médico sumergido, puede contribuir en la conductividad en el sistema coloidal dispersado.

35 En una alternativa, o como un suplemento, se proporciona al menos un electrolito en el sistema coloidal dispersado. El electrolito se disuelve en el sistema coloidal dispersado. En una realización, el electrolito comprende al menos un material que se selecciona de un grupo que consiste en metales, óxidos, minerales térreos y fosfatos. En otra realización, el electrolito comprende al menos un electrolito seleccionado de un componente del material de sustrato. Es decir, el electrolito está adaptado al material de sustrato. Por ejemplo, el electrolito es proporcionado por iones Ti, si el sustrato (que representa el implante) comprende titanio. Se puede evitar una contaminación. Se ha de destacar aquí que los electrolitos antes mencionados son ilustrativos y no se limitan a esta enumeración.

40 En una realización adicional se proporciona un gas en el sistema de coloidal dispersado. El gas es proporcionado, por ejemplo, por una especie de burbujeo. En particular, el gas es proporcionado de modo que afecte al PEO y/o

que participe en el PEO. El gas comprende al menos un tipo de gas seleccionado de un grupo que consiste en N₂, Ar, Kr y Xe. Los gases nobles mencionados son particularmente adecuados para lograr una densificación mejorada de la capa convertida.

La superficie convertida del dispositivo médico, por ejemplo la superficie convertida del implante está cubierta uniformemente con la capa de óxido. Preferiblemente, la superficie convertida está cubierta de forma continua con la capa de óxido. La película de óxido tiene un espesor de 1 µm a 100 µm, preferiblemente de 10 µm a 100 µm, lo más preferiblemente de 20 µm a 40 µm. La película de óxido se caracteriza por colinas y/o mesetas que están separadas por ranuras y/o canales. Un aspecto de este tipo es una característica típica de un proceso de PEO. Una estructura de este tipo resulta en una superficie de un dispositivo médico o superficie de un implante con una gran superficie específica.

Como ya se ha indicado en la descripción que precede, las partículas se aplican sobre la superficie del dispositivo médico cuando se oxida la superficie del dispositivo médico. Una pequeña fracción de las partículas también está embebida en la capa de óxido. La fracción principal de las partículas se deposita sobre la superficie de la capa de óxido y forma las islas.

No hay interfaz nítida alguna entre la capa de óxido y la capa de partículas depositada. La concentración de partículas en la superficie convertida del dispositivo médico, por ejemplo el implante convertido en superficie disminuye, preferiblemente disminuye de forma continua, al aumentar la profundidad.

Las islas son proporcionadas por los denominados micro-arcos en el proceso de PEO, por ejemplo mediante la implantación y/o deposición y/o aglomeración de las partículas dispersadas. Las islas están rodeadas por la capa de óxido. Las islas tienen típicamente un tamaño medio de menos de 300 nm. Un espesor medio está en el intervalo de 5 nm a 400 nm. Algunas islas pueden también ser conectados entre sí. Típicamente, en esencia no existe porosidad alguna o sólo existe una baja porosidad en las islas, en particular, formando nano-zonas.

Sin embargo, las islas representan una capa o película no continua, por ejemplo de plata, sobre la película de óxido. En una realización, la superficie del dispositivo médico es un revestimiento de material nano-compuesto de TiO-Ag. Por consiguiente, los elementos o compuestos Ti, TiO₂, Ag y AgO son directamente "visibles", respectivamente detectables sobre la superficie. La superficie tratada tiene una cubierta media de la isla menor que o igual a 20%, preferiblemente menor que o igual a 10%.

Una caracterización química de una superficie tratada resulta en una composición de partículas coloidales-dispersadas, preferiblemente de plata, de 0,5 a 10% atómico, preferiblemente de 1 a 10% atómico, lo más preferiblemente de 2 a 6% atómico.

La caracterización química de nano-plata de titanio o una aleación de titanio resulta en la siguiente composición:

	Ag	Ti	Al	V	O
% at.	1-10	5-40	0-5	0-2	30-70

El control del grado de cobertura de las islas se puede utilizar para ajustar el "efecto" de las islas. Por ejemplo, se puede ajustar la eficacia antibacteriana. Un parámetro para la eficacia antibacteriana lo representa la tasa de lixiviación, por ejemplo de iones plata.

En la realización de las partículas de Ag, la superficie tratada tiene una tasa de lixiviación de iones Ag de menos de 120 ng.cm⁻².día⁻¹. Un tratamiento de la superficie con plata, respectivamente nano-plata muestra una alta eficacia antimicrobiana con efectos secundarios potenciales muy pequeños. Debido a la elevada relación de superficie a volumen de las nanopartículas (que tiene preferiblemente un tamaño entre 2 y 50 nm), se espera una alta eficiencia incluso a dosis bajas, reduciendo el riesgo de efectos adversos sobre las células.

La tensión AC o la tensión alterna se aplica al primer electrodo y/o al segundo electrodo. La tensión AC se proporciona con una frecuencia de 0,01 Hz a 1200 Hz.

En una realización preferida, la tensión AC se proporciona como una tensión AC asimétrica. La diferencia de tensión AC asimétrica o la tensión asimétrica representa una tensión AC no equilibrada. Esta es una tensión alterna con diferentes amplitudes a los componentes negativo y positivo. Se enfatiza que una tensión DC (corriente continua) pulsada también se puede interpretar como la tensión AC. El componente negativo se proporciona con una amplitud que oscila entre -1200 V y -0,1 V. Preferiblemente, el componente negativo se proporciona con una amplitud que

oscila entre -350 V y -0,1 V. En una realización, el componente negativo se proporciona con una amplitud por debajo de -180 V o que oscila entre -350 V y -180 V. El componente positivo se proporciona con una amplitud que oscila entre 0,1 V y 1400 V. En una realización, el componente positivo se proporciona con una amplitud por encima de +250 V o que oscila entre +250 V y 1400 V. En particular, necesita ajustarse el cociente de la amplitud positiva, dividido por la amplitud negativa. El valor absoluto del cociente oscila entre más de 1 y 4.

En otra realización, la tensión AC se proporciona como una tensión AC simétrica. El componente negativo de la tensión AC se proporciona con una amplitud que oscila entre -2400 V y -0,1 V. Preferiblemente, el componente negativo se proporciona con una amplitud que oscila entre -1200 V y -0,1 V. El componente positivo de la tensión AC se proporciona con una amplitud que oscila entre +0,1 V y +2400 V. Preferiblemente, el componente positivo se proporciona con una amplitud que oscila entre 0,1 V y 1200 V.

También es posible una combinación de una tensión AC tanto asimétrica como simétrica. Una distribución de este tipo de la tensión es adecuada, por ejemplo, para un procedimiento paso por paso o un procedimiento multi-etapa para la fabricación de un revestimiento. En una primera etapa se aplica una tensión asimétrica o una tensión simétrica para formar el revestimiento. En una etapa adicional o segunda, en particular después de una interrupción, se continúa la formación del revestimiento mediante la aplicación de una tensión simétrica o una tensión asimétrica, respectivamente.

La diferencia de tensión se proporciona con una magnitud que es suficiente para llevar a cabo una PEO. La tensión está por encima de una tensión de rotura de la película de óxido que se desarrolla sobre la superficie del implante. Preferiblemente, el máximo de la diferencia de la tensión AC se proporciona en el intervalo de 0,1 V a 4800 V. Lo más preferiblemente, el máximo de la diferencia de la tensión AC se proporciona en el intervalo de 100 V a 1400 V. Dependiendo de la conductividad del sistema coloidal dispersado y de un electrolito adicional opcional, la diferencia de la tensión aplicada resulta en una densidad de corriente de 0,00001 a 500 A/dm², preferiblemente de 0,00001 a 100 A/dm². Preferiblemente, la tensión aplicada o la distribución de tensión es esencialmente constante o está inalterada, y la densidad de corriente se ajusta durante el proceso PEO.

Se consigue una velocidad de deposición en el intervalo de 0,01 µm/s a 1 µm/s. Por consiguiente, en cuanto al espesor ventajoso de la capa de óxido y/o las islas de partículas, se puede conseguir un tiempo de deposición en el intervalo de 1 a 1200 s, preferiblemente de 1 s a 300 s, lo más preferiblemente de 20 s a 260 s.

Con el fin de obtener una dispersión estable, el sistema coloidal dispersado se proporciona con una temperatura de -20 °C a +150 °C, preferiblemente de -20 °C a +100 °C, lo más preferiblemente entre 0 °C y 75 °C. El sistema coloidal dispersado se hace circular a una velocidad de circulación de 0 a 5000 litros/min, preferiblemente de 0,01 a 500 litros/min. Esto se consigue, por ejemplo, mediante un mezclador o medios de mezcladura o medios de agitación. Como un suplemento opcional se proporciona un agente emulsionante o emulsionante en el sistema coloidal dispersado, en particular con el fin de evitar o reducir la aglomeración de las partículas. Un volumen típico del sistema coloidal dispersado es del orden de 0,001 litros a 500 litros, preferiblemente de 0,1 litros a 500 litros, lo más preferiblemente de 3 a 20 litros. Tales volúmenes apoyan una distribución de campo eléctrico mejorada en el sistema dispersado.

Una superficie inicial de un dispositivo médico sin ningún pulido es suficiente para obtener una superficie uniforme adecuada convertida y una unión estable adecuada de la superficie convertida al material a granel. La superficie inicial describe la superficie antes de someter el dispositivo médico al proceso de PEO. Un pulido mecánico de la superficie inicial es suficiente para conseguir propiedades mejoradas. No es necesario un pulido electrolítico costoso que resulta en una superficie muy plana.

La invención también propone un aparato para el tratamiento de una superficie de un dispositivo médico, en particular un dispositivo médico metálico, mediante oxidación electrolítica por plasma, que comprende los siguientes componentes:

- un baño para contener un sistema coloidal dispersado,
- preferiblemente medios para mezclar un sistema coloidal dispersado en el baño,
- medios para retener un dispositivo médico de manera que una superficie de un dispositivo médico que se ha de tratar se sumerge en un sistema coloidal dispersado, en donde un dispositivo médico proporciona un primer electrodo,
- medios para proporcionar un segundo electrodo en un sistema coloidal dispersado contenido en el baño,
- una unidad de suministro de energía para generar una tensión de AC que se aplica al primer electrodo y/o el segundo electrodo,
- medios para conectar el primer electrodo y/o el segundo electrodo con la unidad de suministro de energía, en donde

- los medios para conectar el primer electrodo se adaptan a un dispositivo médico sumergido, de modo que la relación en sección transversal oscila entre 0,1 y 10. Preferiblemente, la sección transversal oscila entre 0,75 y 4.

La relación en sección transversal representa el cociente de la sección transversal del dispositivo médico, dividida por la sección transversal de los medios para conectar el primer electrodo. La relación adaptada se determina especialmente en las proximidades de la interfaz entre el dispositivo médico y los medios para la conexión.

Preferiblemente, los medios para la conexión están diseñados para conectar el primer electrodo para proporcionar una distribución sustancialmente uniforme de campo eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo, en particular en la proximidad de la superficie tratada del dispositivo médico.

Una distribución de campo eléctrico uniforme entre el primer electrodo y el segundo electrodo es ventajosa a fin de lograr una conversión de superficie de uniformidad potenciada. Los autores de la invención han descubierto, sorprendentemente, que la distribución del campo eléctrico entre el primer electrodo y el segundo electrodo está fuertemente influenciada por la realización de los medios para conectar el primer electrodo. En detalle, la distribución del campo eléctrico depende fuertemente del diseño y/o las dimensiones de los medios para conectar el primer electrodo.

La distribución de campo eléctrico uniforme requerida se consigue por medios para conectar el primer electrodo que tiene una sección transversal adaptada reducida o una sección transversal adaptada ampliada con respecto a la sección transversal del dispositivo médico conectado. En una realización, los medios para conectar el primer electrodo tienen una sección transversal preferentemente circular, con un diámetro medio menor que o igual a 5 mm, preferiblemente menor que o igual a 1,5 mm. En una realización preferida, los medios para conectar el primer electrodo se proporcionan en forma de un cable. El cable es metálico. El cable está adaptado para portar una corriente eléctrica, y está diseñado, por ejemplo, como un hilo, una varilla o una hebra. El cable puede ser flexible o no flexible. Los medios para conectar el primer electrodo están fijados al dispositivo médico como el primer electrodo. Los medios para conectar el primer electrodo, en particular, el cable se pueden fijar por soldadura, pegado, apriete y/o atornillado. Preferiblemente, los medios para conectar el primer electrodo se proporcionan con el mismo material que un dispositivo médico conectado. Se hace hincapié en que los medios para conectar el primer electrodo también pueden ser proporcionados por los medios de retención del dispositivo médico. Es decir, los medios para retener el dispositivo médico y los medios para conectar el dispositivo médico son proporcionados por un único componente. En una realización, los medios para conectar el primer electrodo están provistos, al menos parcialmente, de una rosca.

En una realización adicional se proporcionan medios para adaptar el campo eléctrico. Por ejemplo, los medios para adaptar el campo eléctrico se proporcionan como un componente para evitar bordes y, por lo tanto, evitar las regiones con mayor densidad de campo eléctrico. En una variante de acuerdo con la invención, los medios para adaptar el campo eléctrico están realizados como una tapa. Esta tapa se puede atornillar en la rosca.

En otra realización, se proporciona un suministro de gas para el sistema coloidal dispersado.

Los revestimientos antibacterianos de acuerdo con la invención se podrían utilizar en los campos de la traumatología, la ortopedia, la osteosíntesis y/o la endoprótesis, especialmente en los casos en los que exista un alto riesgo de infección. Un gran número de implantes o productos actualmente existentes podría beneficiarse de un revestimiento antibacteriano de este tipo.

El dispositivo médico es un dispositivo médico que está al menos parcialmente insertado o colocado en un cuerpo humano y/o un cuerpo animal. El dispositivo médico puede ser cualquier tipo de dispositivo médico.

En una realización, el dispositivo médico es un implante. El implante es un implante dental o un implante ortopédico. Realizaciones ilustrativas de un implante de este tipo son placas, tornillos, clavos, agujas y/o todos los sistemas de fijación, preferiblemente externos. Se hace hincapié en que estas aplicaciones son ilustrativas y no se limita a esta enumeración.

En otra realización, el dispositivo médico es un instrumento o herramienta médico. Realizaciones ilustrativas de un instrumento médico de este tipo son instrumental quirúrgico y/o instrumental de diagnóstico. Un ejemplo de un instrumento quirúrgico lo representa un bisturí. Un ejemplo de un instrumento de diagnóstico lo representa un endoscopio. Se hace hincapié en que estas aplicaciones son ilustrativas y no se limitan a esta enumeración.

Los implantes de superficie convertida de la invención se basan, en una realización preferida, en materiales biocompatibles, pero preferiblemente no en materiales biodegradables. Están destinados para aplicaciones a largo plazo, por ejemplo durante varios días hasta meses, y/o para aplicaciones cuasi-permanentes tales como la

implantación a largo plazo de implantes y/o prótesis quirúrgicos. Sin embargo, la presente invención también es aplicable a materiales biodegradables.

El implante comprende al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en titanio, aleaciones de titanio, aleaciones de cromo, aleaciones de cobalto y acero inoxidable. Una aleación comprende al menos 50% en peso del elemento principal mencionado. Algunos ejemplos típicos de aleaciones de titanio son TiAl6V4, TiAl6Nb7 y/o TiZr. Algunos ejemplos típicos de aleaciones de cromo son CrNi y/o CrNiMo. Algunos ejemplos típicos de aleaciones de cobalto son CoCr y/o CoCrMo. Algunos ejemplos típicos de acero inoxidable son los tipos 316L y/o 304. Se hace hincapié que las aleaciones antes mencionadas son sólo ilustrativas y no se limita a esta enumeración.

En particular, el aparato de la invención está adaptado para ejecutar cualquiera de las etapas del método de acuerdo con la invención. En particular, el método de acuerdo con la presente invención está en particular ejecutado por el aparato de acuerdo con la invención. En particular, el dispositivo médico, por ejemplo un implante, de acuerdo con la invención puede ser producido, preferiblemente es producido por medio del aparato de acuerdo con la invención y/o con el método de acuerdo con la invención. El o un dispositivo médico, por ejemplo diseñado como un implante, comprende una superficie que se compone de una capa de óxido que está parcialmente cubierta con islas de un material antimicrobiano, preferiblemente plata, y/o con un apatito, preferiblemente HA.

La invención se explicará en lo que sigue en detalle sobre la base de realizaciones preferidas y con referencia a las figuras adjuntas. Las características de las diferentes realizaciones se pueden combinar entre sí. Números de referencia idénticos en las figuras designan partes idénticas o similares.

Breve descripción de los dibujos

Se muestra en

la FIG. 1a, esquemáticamente un aparato para la fabricación de un revestimiento de acuerdo con la invención,
la Fig. 1b, esquemáticamente una primera realización de los medios para conectar eléctricamente el dispositivo médico,
la Fig. 1c, esquemáticamente una segunda realización de los medios para conectar eléctricamente el dispositivo médico,
la Fig. 1d, esquemáticamente una tercera realización de los medios para conectar eléctricamente el dispositivo médico,
la Fig. 1e, esquemáticamente una realización de una distribución asimétrica de tensión AC,
la Fig. 1f, esquemáticamente una realización de una distribución simétrica de tensión AC, y
las Figs. 2a a 10 muestran resultados de un revestimiento de Ag-TiO₂ de acuerdo con la invención.

En detalle, se muestra en

las Figuras 2a-e: imágenes del revestimiento de nano-plata utilizando Microscopía Óptica Estereoscópica (a), SEM en el modo de contraste topográfico (b-c), SEM inclinado en modo de contraste topográfico (d), una vista esquemática en sección transversal de la superficie convertida (e),

las Figuras 3a-b: una imagen SEM del revestimiento de nano-plata en modo de contraste químico (a), (b) un espectro EDX de la región brillante,

las Figuras 4a-b: análisis del perfil de profundidad XPS del revestimiento de nano-plata,

la Figura 5a: las etapas del método para la preparación del ensayo de biopelícula,

la Figura 5b: la cantidad de bacterias que se encuentran en la nano-plata, varillas de Ag y varillas de aleación de Ti después de incubación de 12 h,

las Figuras 6a-6e: las etapas del método para la preparación del ensayo de proliferación (a), la interpretación de las curvas de crecimiento (b-d) y los resultados experimentales obtenidos (e),

la Figura 7: los resultados analíticos obtenidos por GF-AAS, en un modelo pseudo-dinámico,

la Figura 8: los resultados analíticos obtenidos por GF-AAS, en un modelo estático,

las Figuras 9a-9: imágenes por Microscopía Óptica Estereoscópica de una varilla revestida después de un ensayo de flexión,

la Figura 10: una imagen SEM de células ZK20 sobre un revestimiento de nano-plata y

la Figura 11: una imagen XRD de una superficie de Ti convertida con un revestimiento de HA.

En lo que sigue se describen con mayor detalle realizaciones preferidas, pero ilustrativas de la invención con referencia a las figuras.

5 Descripción detallada de la invención

La Figura 1 ilustra un aparato para la fabricación de un revestimiento de acuerdo con la invención. La siguiente descripción detallada se dirige solamente a un implante como una realización ilustrativa de un dispositivo médico. Por ejemplo, para el revestimiento de implantes quirúrgicos de implantación a largo plazo se ha desarrollado la presente técnica innovadora basada en la oxidación electrolítica por plasma (PEO). PEO es un proceso para el tratamiento en superficie electroquímico para generar revestimientos de óxido en metales. A medida que pasa una corriente alterna pulsada, con una alta tensión, a través del sistema coloidal dispersado 4 o el baño electrolítico 4, se forma una descarga controlada de plasma y se generan chispas en la superficie del sustrato. Esta descarga de plasma convierte la superficie del metal en un revestimiento de óxido. El revestimiento es, de hecho, una conversión química del sustrato y crece tanto hacia dentro como hacia fuera de la superficie metálica original. Puesto que es un revestimiento de conversión más que un revestimiento depositado (tal como un revestimiento formado por pulverización de plasma), el revestimiento tiene una excelente adherencia al sustrato metálico (véanse las figuras 9a y 9b). Con esta técnica se puede revestir una amplia gama de aleaciones de sustrato.

El sistema dispersado 4 se proporciona en un baño 5. Un implante 20 se proporciona como un primer electrodo 1 en el sistema dispersado 4. En la realización ilustrada, el implante 20 está completamente sumergido en el líquido 4, respectivamente el sistema dispersado 4. Un segundo electrodo 2 se proporciona como una taza, también sumergida o prevista en el sistema coloidal dispersado 4. El segundo electrodo 2 "envuelve" al primer electrodo 1.

La temperatura del sistema dispersado 4 se mantiene o controla mediante un intercambiador de calor 6 y/o un sistema de bombeo 7 y/o medios de mezcladura 8. Una circulación y/o mezcladura del sistema dispersado 4 se consigue por el medio de la mezcladura 8. Los medios de mezcladura 8 se proporcionan, por ejemplo, por un generador hidrodinámico acústico. Como una suplemento posible e ilustrado, también se puede proporcionar un suministro de gas 9, por ejemplo para el aire, a los medios de mezcladura 8. La circulación del líquido evita una aglomeración de las nano-partículas contenidas en el sistema dispersado 4.

En una realización adicional, no mostrada, el segundo electrodo 2 es proporcionado por el baño 5 o el propio recipiente 5. Este es por ejemplo adecuado para un recipiente 5 que es proporcionado por un material conductor. En una realización de este tipo, el baño 5 y el segundo electrodo 2 se proporcionan en una sola pieza.

En una realización preferida, el primer electrodo 1 está situado aproximadamente en el centro del segundo electrodo 2, para obtener una distribución de campo eléctrico uniforme. El diseño de los medios de conexión 3 del primer electrodo 1 se selecciona para preservar una distribución de campo eléctrico esencialmente uniforme o adaptada entre el primer electrodo 1 y el segundo electrodo 2. Para ello, la sección transversal y/o la geometría de los medios de conexión 3 del implante 20 está/están adaptadas a la sección transversal y/o la geometría del implante 20. Las Figuras 1b a 1d muestran esquemáticamente tres realizaciones ilustrativas de los medios de conexión 3 del implante 20.

Las Figuras 1b a 1d ilustran posibles realizaciones de los medios de conexión 3, teniendo cada uno una sección transversal reducida adaptada con respecto al implante 20. Por consiguiente, la relación de sección transversal (que representa el cociente de la sección transversal del dispositivo médico, dividida por la sección transversal de los medios de conexión del primer electrodo) es mayor que 1 y menor que 4. La sección transversal reducida de los medios de conexión 3 se ilustra por los diámetros d_1 y d_2 , siendo $d_1 < d_2$. La sección transversal reducida adaptada se determina, en particular, en las proximidades o en la zona de la interfaz 35 entre el implante 20 y los medios de conexión 3.

En la Figura 1b los medios de conexión 3 del primer electrodo 1 (respectivamente del implante 20) están realizados como un cable 3. El cable 3 está formado como una varilla 3, preferiblemente cilíndrica. La varilla 3 está realizada para permitir el contacto eléctrico así como para retener el implante 20.

La Figura 1c ilustra la configuración de revestimiento para una tuerca de un implante 20. Dado que las tuercas 20 son generalmente bastante pequeñas, por ejemplo de menos de o iguales a 1 cm, el revestimiento de una tuerca 20 resulta ser bastante "complicado". Los medios de conexión 3 del primer electrodo 1 también se realizan como un cable 3. El cable 3 está parcialmente realizado como una varilla. 3, preferiblemente cilíndrica. La sección extrema de

la varilla 3 está realizada como una rosca 31. La tuerca 20 se atornilla en la rosca 31. Una tapa 3 se aplica o atornilla a la sección extrema de la rosca 31. Los huecos por encima y por debajo de la tuerca 20 tienen un tamaño de aproximadamente 1 mm. La aplicación de una tapa 32 de este tipo permite la formación de un revestimiento uniforme tanto en la parte frontal superior como en la inferior de la tuerca 20. La tapa 32 representa un medio para adaptar el campo eléctrico. La varilla 3 se realiza tanto con el fin de permitir el contacto eléctrico como para retener el implante 20.

En la Figura 1d están representados los medios de conexión 3 del primer electrodo 1 (respectivamente del implante 20) así como un cable 3. El cable 3 está realizado ahora como una hebra 3. La hebra 3 sólo permite el contacto eléctrico. Es alimentada a través de un soporte 33, que es preferiblemente no conductor. El soporte 33 retiene mecánicamente el implante 20.

La tensión AC es proporcionada por el suministro de energía 10 (véase la Figura 1a). La aplicación de una tensión AC pulsada asimétrica resulta en un revestimiento denso. La parte positiva del pulso permite el crecimiento de la superficie convertida. Al principio del proceso de crecimiento de la capa de óxido la superficie convertida se caracteriza por una estructura densa. Con el aumento de espesor del revestimiento de la capa de óxido, el revestimiento se vuelve cada vez más poroso. Las partículas del revestimiento se vuelven cada vez más sueltas. Estas partículas sueltas se separan en la parte negativa del pulso. Por consiguiente, la parte negativa del pulso es la denominada parte de ataque químico. Una tensión AC asimétrica es una tensión con diferentes amplitudes en los componentes positivos y negativos. En particular, el cociente de la amplitud positiva dividido por la amplitud negativa necesita ser ajustado. El valor absoluto del cociente oscila entre > 1 y 4. Para fines ilustrativos, la Figura 1e muestra esquemáticamente una distribución asimétrica de la tensión AC para amplitudes U_1 de +200 V y -50 V. Estas tensiones se aplican, por ejemplo, al implante 20 como el primer electrodo 1 (véase la figura 1a). En esta realización, la tensión del segundo electrodo 2 es, por ejemplo, un potencial de tierra. La forma se ilustra como una forma aproximadamente rectangular. La forma también puede ser, en particular parcialmente, un tipo de seno o un seno.

Partículas de nano-plata con un tamaño de partícula de aproximadamente 1 a 20 nm, preferiblemente de 5 nm, son muy adecuadas. Esto conduce a un aumento de la superficie específica y, por lo tanto, a una gran cantidad de iones plata solubles. Los iones plata son responsables de la actividad específica contra una amplia diversidad de bacterias, hongos y levaduras.

Los iones plata inactivan funciones fisiológicas críticas tales como la síntesis de la pared celular, el transporte transmembrana, las funciones de reproducción de ácidos nucleicos o proteínas. Todas estas acciones resultan en una muerte a corto plazo de los microorganismos. Debido a estos múltiples modos de acción antimicrobiana, es muy improbable que los microorganismos desarrollen resistencia a la plata. Más allá de la acción antimicrobiana de iones plata, nuevos proyectos de investigación demuestran que, en particular la nano-plata muestra una actividad contra virus tales como el VIH o de la hepatitis.

Las Figuras 2a a 11b muestran resultados experimentales de un revestimiento de Ag-TiO₂ de acuerdo con la invención. El sustrato o el material de implante utilizado es la aleación TiAl6V4 ELI. La aleación TiAl6V4 ELI (Intersticiales Extra Bajos, ISO 5832-3) es una calidad de alta pureza de la aleación TiAl6V4. Esta calidad tiene un menor contenido en oxígeno, carbono y hierro. Se utiliza comúnmente en aplicaciones biomédicas tales como instrumentos quirúrgicos e implantes ortopédicos.

En primer lugar, las Figuras 2a a 2d muestran los resultados de una caracterización topográfica (de acuerdo con la norma ISO/TS 10993-19: 2006). Como ejemplo, se analizó un tornillo con un revestimiento de acuerdo con la invención. La topografía de la superficie de revestimiento ha sido investigada por microscopía óptica estereoscópica (Figura 2a) y microscopía electrónica de barrido (SEM) en el modo de contraste topográfico (Figuras 2b a 2d).

Las imágenes muestran un revestimiento uniforme y homogéneo de la superficie (Figuras 2a y 2b). A mayor aumento, se revelan los rasgos característicos de los revestimientos PEO: mesetas planas elevadas con algunas depresiones entre ellas (Figura 2c). La profundidad media es de 20 μm (Figura 2d). La caracterización topográfica revela un revestimiento denso con una superficie específica alta.

Las Figuras 2c y 2d muestran las características típicas de una superficie convertida por PEO. Para fines de ilustración, la Figura 2e muestra esquemáticamente una superficie convertida en una vista en sección transversal. La superficie convertida está cubierta de forma continua con la capa de óxido. Un espesor típico es de menos de 25 μm . La película de óxido se caracteriza por colinas y/o mesetas que están separadas por surcos y/o canales. En la parte superior de la capa de óxido dichas islas se desarrollan formando una capa no continua de Ag metálica y parcialmente Ag₀. Las islas pueden formarse sobre las mesetas y en las ranuras. Las islas tienen un espesor típico por debajo de 100 nm y un diámetro típico que oscila entre 5 nm y 200 nm.

Las Figuras 3a y 3b muestran los resultados de una caracterización físico-química (de acuerdo con ISO/TS 10993-19: 2006). Las imágenes de SEM en el modo de contraste químico muestran la presencia de un elemento pesado sobre la superficie de revestimiento, en particular realizado como islas (zonas brillantes en la Figura 3b). La espectrometría de energía dispersiva (EDS) confirma la presencia de plata (Figura 3a). La plata se distribuye homogénea o uniformemente sobre la superficie del revestimiento. Las áreas típicas que contienen plata son mucho menores que 1 µm.

En las Figuras 4a y 4b se presentan resultados de una caracterización química (de acuerdo con la norma ISO 10993-18: 2005). La composición elemental de la superficie se evaluó con mayor precisión por espectroscopia de fotoelectrones emitidos por rayos X" (XPS) utilizando un espectrómetro PHI 5500 ESCA (radiación monocromática A1 Kα). Cada uno de los valores reseñados a continuación son el valor medio de tres análisis independientes.

	Ag	Ti	Al	V	C	O	N	Cl	S
% at.	3,6	14,7	1,2	0,3	30,3	47,7	1,4	0,5	0,3
% en peso	16,8	30,4	1,4	0,7	15,7	33,0	0,8	0,8	0,4

La superficie de revestimiento se compone principalmente de óxido de titanio con plata y carbono. También se han encontrado como contaminantes una cantidad extremadamente baja de nitrógeno, cloro y azufre.

El perfilado de profundidad XPS (pulverización catódica con un haz de iones Ar de 3 keV, superficie específica de 3,8 × 4,2 mm) se llevó a cabo sobre el revestimiento para investigar su uniformidad de composición en profundidad; se obtuvo así una estimación del espesor de la parte que contiene plata del revestimiento: < 100 nm.

Después de 2 min de pulverización catódica, disminuye fuertemente el contenido de carbono, revelando la presencia de una pequeña contaminación orgánica en la superficie (Figura 4a). Esta contaminación de la superficie con carbono se encuentra a menudo mediante XPS y es debida, probablemente, al transporte y a la manipulación de la muestra antes del análisis. Además, después de 2 min de pulverización catódica se detecta la concentración más alta de Ag (Figura 4b).

Después de ello, se observa una disminución continua de la concentración de Ag, revelando un patrón de difusión de la plata en la capa de óxido. Esta observación también es consistente con los resultados de la SEM, lo que indica que la plata está presente como partículas pequeñas, y no como una capa continua. No hay interfaz nítida alguna entre la capa de óxido y la Isla de Ag. Por ejemplo, esto está en contraposición con superficies que se convierten en un óxido y se depositan con un revestimiento de Ag.

También se registraron espectros de unión de alta resolución (resultados no mostrados). Los espectros de unión a O se refieren principalmente a TiO₂, con una pequeña cantidad de otros óxidos metálicos (principalmente de Al y Ag). Los espectros de unión a Ag muestran la presencia de óxidos de plata y plata metálica, no se observó cloruro de plata.

En lo que sigue se muestran los resultados para la evaluación de la eficacia antimicrobiana del revestimiento de acuerdo con la presente invención. Los materiales para la osteosíntesis (por ejemplo, agujas, tornillos, etc.) necesitan requieren para una buena biointegración una superficie muy específica, que hace posible que las células de tejidos humanos puedan depositarse sobre ella al mismo tiempo. Esta superficie también permite la sedimentación de las bacterias, de modo que compiten con las células humanas en cuanto a la proliferación en superficie.

El propósito de un revestimiento de nano-plata es la prevención del problemático crecimiento de bacterias en la superficie de materiales revestidos para la osteosíntesis. Una misión de la invención es encontrar una concentración óptima de plata para el revestimiento, que muestra una alta actividad antibacteriana, sin mostrar efecto citotóxico alguno (ISO 10993-5).

La cepa bacteriana siguiente se utilizó para todos los ensayos: *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984.

Esta cepa bacteriana tiene las siguientes características:

- Ocupante primario de la piel.
- Coloniza superficies de dispositivos protésicos.
- Formación de biopelículas ⇒ blindaje frente al sistema inmunológico del paciente ⇒ uso de antibióticos necesario.
- Cepas resistentes a los antibióticos se están esparciendo (tasa actual de MRSE respecto de todas las cepas de *Staphylococcus epidermidis* en Alemania: aprox. 70%).

No se ha encontrado norma relevante en la bibliografía estándar para evaluar la inhibición de la formación de biopelículas. Por consiguiente, se desarrolló un ensayo hecho a la medida: los ensayos se llevaron a cabo utilizando las cepas de *Staphylococcus epidermidis* ATCC 35984. Varillas de plata pura se utilizaron como control positivo, y varillas de aleación de titanio puro se utilizaron como un control negativo.

La Figura 5a ilustra las etapas para preparar las muestras, y la Figura 5b muestra los resultados de dicho ensayo para la formación de una biopelícula: la cantidad de bacterias encontradas en la nano-plata, varillas de Ag y varillas de aleación de Ti depende del tiempo de incubación. Se ha observado una fuerte reducción de la cantidad de bacterias en el revestimiento de Ag-TiO₂ en comparación con la aleación de titanio (reducción > 3 log) después de 12 h de incubación). El revestimiento de nano-plata incluso muestra mejores resultados que la plata pura (Figura 5b). Tras 18 h de incubación, no se encontraron más bacterias en la superficie del revestimiento de Ag-TiO₂. Una explicación se basa en una relación incrementada de superficie/volumen de un revestimiento de nano-plata.

Existen varios métodos de ensayo estándares para determinar la actividad antimicrobiana de superficies revestidas. Con fines de rastreo, se utiliza un ensayo de proliferación. Las bacterias tienden a adherirse a las superficies. Esta ambición de las bacterias se ve perturbada principalmente por una funcionalización antimicrobiana y/o hidrófoba de las superficies, lo que conduce a una fuerte caída de la adherencia bacteriana. El ensayo de proliferación muestra este efecto con la ayuda de un proceso de ensayo específico. El comportamiento del crecimiento bacteriano conduce a una estimación de un efecto antimicrobiano sobre las superficies tratadas en comparación con una superficie no tratada. La Figura 6a muestra las etapas para realizar el ensayo de proliferación.

El ensayo se lleva a cabo bacterias de crecimiento exponencial con una placa de microtitulación de 96 pocillos comercialmente disponible. Las muestras de ensayo tienen idealmente una forma cilíndrica con un diámetro de 4 mm y una longitud de 12 mm.

La proliferación bacteriana se determina mediante la medición de la densidad óptica a 578 nm en un fotómetro de 64 aumentos especialmente diseñado.

Para cada muestra, se muestra una curva de crecimiento individual (véase la Figura 6e). La interpretación de las curvas de crecimiento se ilustra en las Figuras 6b a 6d: (b) crecimiento exponencial - sin actividad antibacteriana, (c) fase de crecimiento retardada - ligera actividad antibacteriana, y (d) sin crecimiento detectable - fuerte actividad antibacteriana.

Las muestras (en cada uno de los ensayos redondas, los controles internos también se sometieron a ensayo):

- Control negativo: varillas de HDPE (polietileno de alta densidad) (deben mostrar un crecimiento exponencial).
- Control de crecimiento medio: algunos pocillos de la placa de microtitulación se llenaron con una disolución de nutrientes contaminada para controlar el crecimiento bacteriano en condiciones óptimas.
- Control de esterilidad: pocillos vacíos y muestras no contaminadas no deben mostrar crecimiento bacteriano alguno.
- Control positivo: varillas de Ag pura (no debería detectarse crecimiento alguno).

La eficacia antibacteriana del revestimiento de nano-plata se estima comparando el crecimiento bacteriano en esa superficie con una superficie sin tratar (vacía).

- Muestras vacías: varillas de aleación TiAl6V4 Eli.
- Muestras con un revestimiento de nano-plata: varillas de aleación TiAl6V4 Eli con revestimiento de Ag-TiO₂ (receta del 5%).

Los resultados se muestran en la Figura 6e. Todos los controles muestran las curvas de crecimiento esperadas, el ensayo es válido. En comparación con las varillas de titanio puro, las varillas revestidas con Ag-TiO₂ muestran una fuerte eficacia antibacteriana, que es tan alta como la de varillas de plata pura.

Se realiza un ensayo para la actividad y eficacia antimicrobiana de acuerdo con JIS Z2801. Este patrón JIS Z2801 especifica los métodos de ensayo para evaluar la actividad antimicrobiana y la eficacia antimicrobiana de bacterias en la superficie de productos antimicrobianos. El valor de la actividad antimicrobiana muestra la diferencia en el valor logarítmico de los recuentos de células viables entre productos anti-microbianos y productos no tratados después de la inoculación e incubación de bacterias. De esta forma se puede cuantificar, en contraposición con el ensayo de proliferación, la actividad anti-bacteriana.

Este método de ensayo es aplicable a productos que no sean productos textiles, tales como productos de plástico, productos de metal y productos cerámicos.

- 5 Las muestras de ensayo se inocularon con un determinado número de bacterias después de la preparación. Para asegurar una buena distribución del inóculo, la probeta se cubre con una película especial (película de PE). Las probetas se incuban a 37 °C durante 18 h. Después de la incubación, las bacterias se lavan con una disolución de nutrientes. Con esta suspensión de lavado se realiza un recuento de células viables (medio de cultivo en placa de agar).

Muestras:

- 10 - Muestras vacías: discos de aleación TiAl6V4 Eli.
 - Muestra con un revestimiento de nano-plata: discos de aleación TiAl6V4 Eli con revestimiento de Ag-TiO₂ (receta del 5%).
 - Control negativo: superficie de poliestireno (un cierto número de bacterias debe sobrevivir, de lo contrario el ensayo debe ser rechazado).

- 15 Los resultados muestran una fuerte actividad antimicrobiana de la nano-plata con una reducción de más de log 4 en comparación con la aleación TiAl6V4 Eli.

- 20 Investigaciones adicionales se dirigieron a la lixiviación de plata (de acuerdo con ISO 10993-17: 2002). La intención de este paquete de trabajo incluye determinar la correlación entre la actividad antimicrobiana y la cantidad de iones plata liberados de la superficie de la muestra. Se desarrolla un método para el análisis de trazas y especies de plata con un método apropiado de preparación de la muestra. El análisis se realiza mediante espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GF-AAS). La atención principal se centró en el mecanismo de liberación de plata en condiciones fisiológicas. Se ha de crear una configuración de ensayo que simule condiciones similares al entorno del revestimiento en el tejido de pacientes. Por lo tanto, solución salina tamponada con fosfato (PBS) se eligió como un agente de lixiviación.

El proceso de ensayo es como sigue:

- 25 Serie de ensayo A (modelo pseudo-dinámico):
 - Las muestras se sumergieron en 1 ml de PBS.
 - Después de 1 día de agitación suave a 20 °C, las muestras se transfieren al siguiente vial con nueva PBS.

Serie de ensayo B (modelo estático):

- 30 - Las muestras se sumergen en 10 ml de PBS.
 - Después de determinados intervalos de agitación suave a 37 °C, una parte alícuota (0,5 ml) se transfiere a un vial reciente.

Los siguientes etapas de ensayo son similares en ambas series de ensayo:

- El contenido de Ag en PBS se analiza mediante la adición de ácido nítrico.
 - Análisis de plata, realizado mediante espectrometría de absorción atómica en horno de grafito (GF-AAS).

- 35 Muestras sometidas a ensayo:

- Muestras vacías: varillas de aleación TiAl6V4 Eli (varilla de Ti).
 - Muestras con un revestimiento de nano-plata: varillas de aleación TiAl6V4 Eli con revestimiento de Ag-TiO₂.
 - Control positivo: varillas de plata pura (varilla de Ag).

- 40 Se alcanzan los siguientes resultados:

Serie de ensayo A: El revestimiento de nano-plata muestra una liberación de plata, que es bastante similar a las varillas de plata pura.

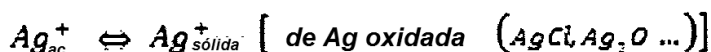
- 45 La Figura 7 muestra los resultados analíticos obtenidos mediante GF-AAS de la cantidad liberada de Ag (ng) de la superficie de la muestra (mm²) como una función del tiempo de inmersión (en días) en PBS a TA (temperatura ambiente). Las varillas de error exhibidas muestran la varianza de tres análisis independientes. La tasa de lixiviación es esencialmente uniforme como una función del tiempo de inmersión.

Después de 15 días:

- La liberación diaria de la varilla de plata pura se mantiene constante después de una caída en los primeros días.
- Liberación diaria de varillas de nano-plata constante.
- Suma de cantidades de Ag lixiviada durante 15 días de lixiviación: 6,3 µg.

La actividad antibacteriana (que se muestra en el ensayo de proliferación) corresponde a la cantidad de iones plata liberados.

Serie de ensayo B: De acuerdo con las condiciones de ensayo cinético de los autores de la invención se alcanza un equilibrio después de 24 horas.



- En este caso, la liberación de plata en equilibrio es de aproximadamente 0,4 ng.g⁻¹.mm⁻².
- Si la disolución de 10 ml se cambiara diariamente durante 8 semanas, se puede esperar una liberación total de plata de aproximadamente 22,4 ng.g⁻¹.mm⁻².

La Figura 8 muestra los resultados de GF-AAS de Ag liberada (ng) de la superficie de la muestra (mm²) como una función del tiempo (días) a 37 °C en PBS. Los datos analíticos son un valor medio de tres análisis independientes. La tasa de lixiviación es esencialmente uniforme o constante como una función del tiempo de inmersión.

Las Figuras 9a y 9b muestran los resultados de ensayos mecánicos. Se presentan imágenes de microscopía óptica estereoscópica de una varilla revestida después del ensayo de flexión. La adherencia del revestimiento de Ag-TiO₂ se ha investigado de conformidad con la norma ASTM B571-97. Las muestras revestidas se han doblado en diferentes ángulos y la zona deformada ha sido observada mediante microscopía óptica estereoscópica, con el fin de observar cualquier signo de astillado o descamación del revestimiento del sustrato. No se observó astillado ni descamación del revestimiento, ni siquiera después de haberse producido un fallo del sustrato. La fuerza de adherencia del revestimiento es mayor que la fuerza cohesiva del sustrato, lo que revela una adherencia perfecta del revestimiento de acuerdo con el patrón utilizado.

La Figura 10 muestra los resultados experimentales con respecto a la evaluación de la biocompatibilidad: células ZK20 cultivadas en discos de nano-plata/TiAl6V4.

El cultivo celular se ha realizado utilizando discos de TiAl6V4 revestidos y no revestidos como sustrato. Para este estudio se seleccionaron dos líneas celulares: la línea celular de osteosarcoma (HOS TE85) y células madre mesenquimales primarias de polvo de hueso humano (ZK20). La incubación de las muestras se llevó a cabo a 37 °C en una atmósfera de 95% de aire - 5% de CO₂. Después de diversos tiempos de incubación (días o semanas, dependiendo de las líneas celulares) se prepararon las muestras para un análisis por microscopía óptica y se investigaron la viabilidad y la proliferación celular.

Los dos tipos de células presentan una buena adherencia y proliferación en los dos tipos de superficies (TiAl6V4 y nano-plata). Los dos tipos de células tienden a aglomerarse en la superficie del revestimiento de nano-plata.

De acuerdo con un proceso de fijación especial, con la intención de exterminar las células con la menor distorsión posible de la estructura, las muestras se analizaron por microscopía electrónica. Se presenta una imagen SEM de células ZK20 en un revestimiento de nano-plata. La imagen SEM confirma la buena adherencia y proliferación celular sobre la superficie de revestimiento de nano-plata. Es visible incluso un tipo de anclaje celular.

En resumen, se demostró que un revestimiento de Ag-TiO₂ de acuerdo con la invención muestra excelentes propiedades en términos de eficacia antibacteriana (incluso contra cepas bacterianas multirresistentes), adherencia y biocompatibilidad.

Finalmente, la Figura 11 muestra una imagen XRD de un tornillo de Ti con un revestimiento de HA (hidroxiapatito). En detalle, se presenta el número de recuentos detectados como una función del ángulo 2 theta.

Los parámetros para este análisis son los siguientes:

- Aparato: Bruker D8 GADDS DRX (tensión: 40 KV e intensidad: 40 mA)
- Intervalo de medición: ángulo theta: 17 - 93,7°, incremento: 0,02°, y tiempo de medición en cada paso: 60 s
- Punto de medición: parte superior del tornillo de titanio.

- 5 La muestra contiene principalmente titanio y Anatasa (TiO_2). Titanio y TiO_2 proceden de material a granel, respectivamente de la superficie convertida. También se detecta una pequeña cantidad de HA. Las diferencias en la intensidad de determinados picos de HA se deben a la orientación preferida de los cristalitos en la superficie del tornillo. Sin embargo, estos son los primeros indicios de que es posible detectar HA como tal en la superficie convertida y no sólo constituyentes de HA.
- 10 La pequeña cantidad de HA detectada puede explicarse por la configuración seleccionada de la configuración experimental. El intervalo angular seleccionado del haz de análisis resulta en un aumento de la sensibilidad para el material a granel (Ti) cubierto con una capa de TiO_2 (espesor de varias μm) y en una reducción de la sensibilidad a una superficie y una composición de la superficie cercana de HA (espesor de algunos 100 nm o menos).
- 15 Se espera detectar una creciente cantidad de HA en una denominada geometría de incidencia rasante. En esta geometría, el haz de análisis se dirige a la superficie en un ángulo pequeño (por ejemplo de aproximadamente 1,5 grados) con respecto a la superficie a analizar. La sensibilidad de la composición de la superficie y la composición de la superficie cercana se incrementa en esta geometría de incidencia rasante.

REIVINDICACIONES

1. Un método para tratar una superficie de un dispositivo médico, en particular un dispositivo médico metálico, que comprende las siguientes etapas:
 - proporcionar un sistema coloidal dispersado,
 - 5 - someter un dispositivo médico al sistema coloidal dispersado, de modo que una superficie del dispositivo médico que se ha de tratar se sumerge en el sistema coloidal dispersado,
 - generar una diferencia de tensión AC entre el dispositivo médico como un primer electrodo y/o un segundo electrodo dispuesto en el sistema coloidal dispersado,
 - 10 para convertir la superficie sumergida en una película de óxido mediante oxidación electrolítica por plasma, en donde la superficie convertida es parcialmente cubierta por islas formadas por partículas coloidales dispersadas del sistema coloidal dispersado,
 - en donde la tensión AC se proporciona como una tensión AC asimétrica y/o como una tensión AC en forma de seno, y en donde la diferencia de tensión AC se genera por una unidad de suministro de energía y se suministra al primer electrodo y/o al segundo electrodo,
 - 15 de manera que se consigue una distribución uniforme del campo eléctrico al proporcionar medios para conectar el primer electrodo que tiene una sección transversal reducida adaptada o una sección transversal reducida adaptada con respecto a la sección transversal del dispositivo médico conectado, en donde la relación de la sección transversal, que es el cociente de la sección transversal del dispositivo médico dividido por la sección transversal de los medios de conexión del primer electrodo, oscila entre 0,75 y 4.
- 20 2. El método de acuerdo con la reivindicación 1, en el que el cociente de la amplitud positiva, dividido por la amplitud negativa se ajusta al valor absoluto del cociente que oscila entre > 1 y 4.
3. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que el sistema coloidal dispersado es una dispersión basada en agua.
4. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que en el sistema coloidal dispersado se proporciona al menos un electrolito, en particular que es al menos un componente de un material del dispositivo médico.
- 25 5. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una tasa de deposición está en el intervalo de 0,01 $\mu\text{m/s}$ a 1 $\mu\text{m/s}$.
6. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que un tiempo de deposición está en el intervalo de 1 s a 1200 s.
- 30 7. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas se proporcionan en forma de partículas de Ag.
8. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas se proporcionan como partículas de apatito.
9. El método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que las partículas se proporcionan con una concentración menor que o igual a 100 mg/l.
- 35 10. Un dispositivo médico, en particular una herramienta médica o un implante dental o un implante ortopédico, producible, preferiblemente producido con el método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que tiene una superficie tratada, en donde la superficie tratada es al menos parcialmente convertida en una película de óxido mediante oxidación electrolítica por plasma utilizando un sistema coloidal dispersado, en donde la superficie de revestimiento, investigada por topografía de superficie mediante microscopía óptica estereoscópica o microscopía electrónica de barrido en modo de contraste topográfico muestra un revestimiento uniforme y homogéneo de la superficie.
- 40 11. Un dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación 10, que comprende un metal o una aleación de metal no biodegradable que tiene una superficie tratada, y en el que
 - la superficie tratada tiene una cantidad de cubierta de islas media menor que 20%,
 - y en donde la superficie tratada tiene una caracterización química que comprende 1 a 10% at. de partículas coloidales dispersadas.
- 45

12. El dispositivo médico de acuerdo con la reivindicación precedente, en donde las islas tienen un tamaño de área medio menor que 1000 nm, preferiblemente menor que 300 nm.

13. El dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde las islas tienen un grosor medio de 1 nm a 1000 nm, preferiblemente de 5 nm a 400 nm.

5 14. El dispositivo médico de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la película de óxido tiene un grosor de 1 μm a 100 μm .

15. Un aparato para el tratamiento de una superficie de un dispositivo médico, en particular un dispositivo médico metálico, mediante oxidación electrolítica por plasma, que comprende los siguientes componentes:

- un baño para contener un sistema coloidal dispersado,
- 10 - medios para mezclar un sistema coloidal dispersado en el baño,
- medios para retener un dispositivo médico de manera que una superficie de un dispositivo médico que se ha de tratar se sumerge en un sistema coloidal dispersado, en donde un dispositivo médico proporciona un primer electrodo,
- medios para proporcionar un segundo electrodo en un sistema coloidal dispersado contenido en el baño,
- 15 - una unidad de suministro de energía para generar una tensión de AC que se aplica al primer electrodo y/o al segundo electrodo,
- medios para conectar el primer electrodo y/o el segundo electrodo con la unidad de suministro de energía, en donde
- los medios para conectar el primer electrodo se adaptan a un dispositivo médico sumergido, de modo que la
- 20 relación en sección transversal, que es el cociente de la sección transversal del dispositivo médico dividido por la sección transversal de los medios para conectar el primer electrodo oscila entre 0,75 y 4.

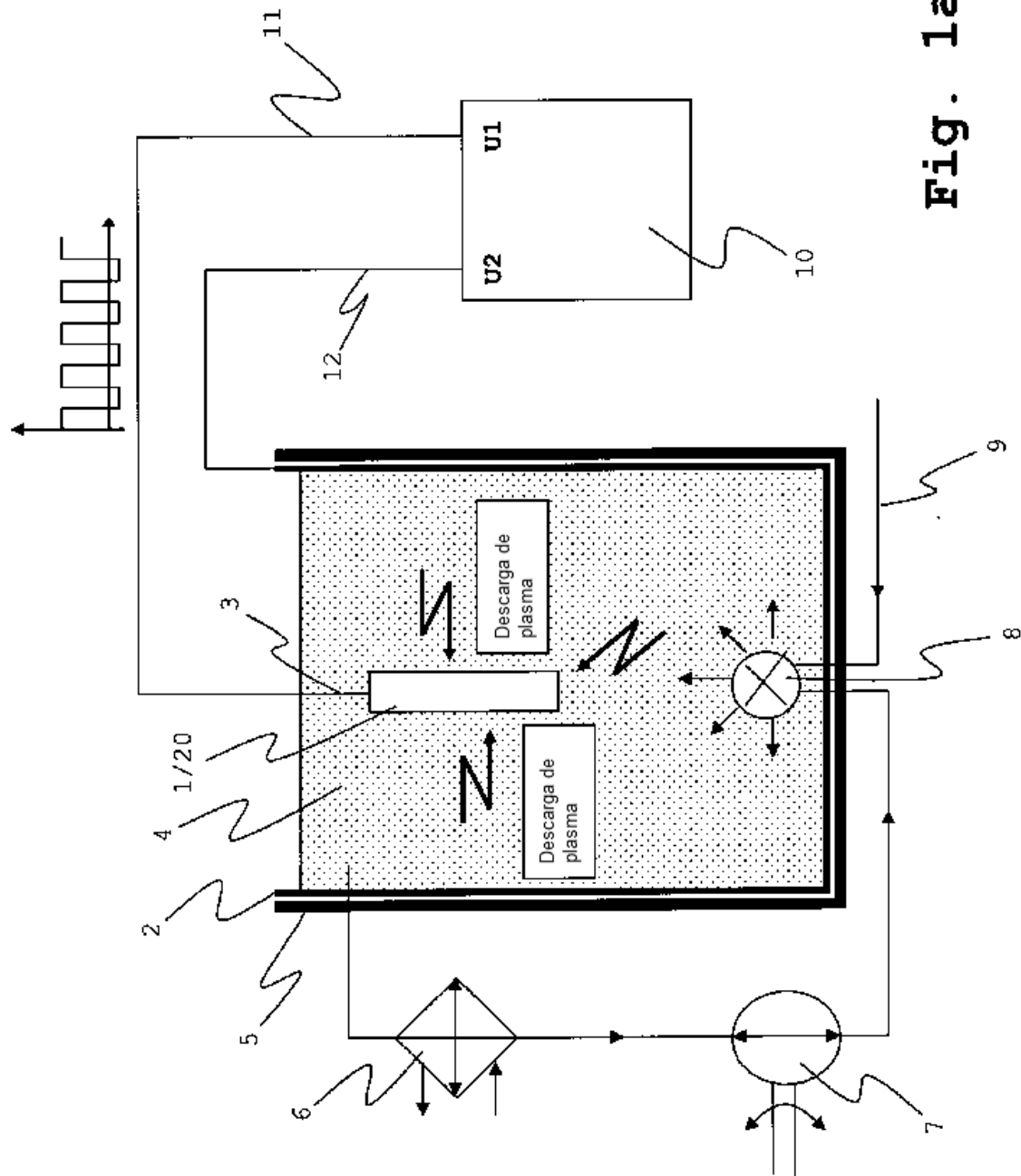


Fig. 1a

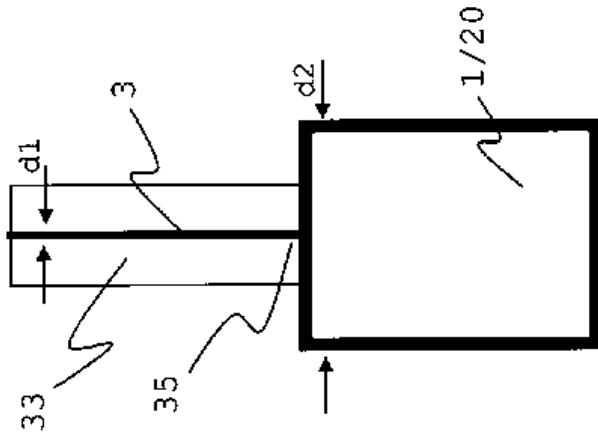


Fig. 1b

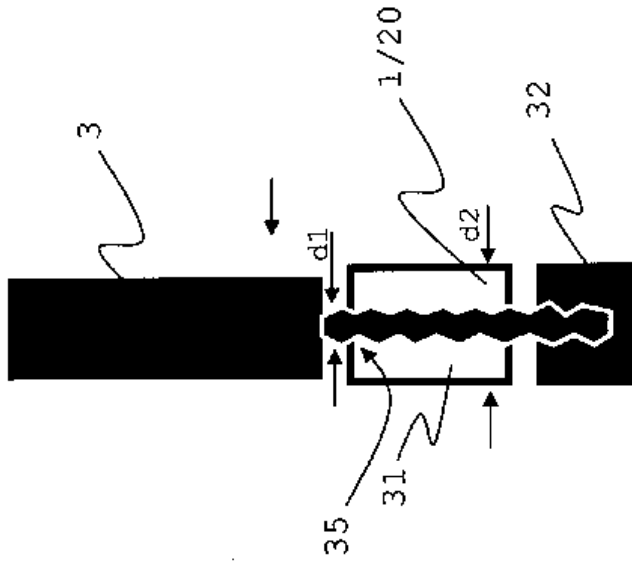


Fig. 1c

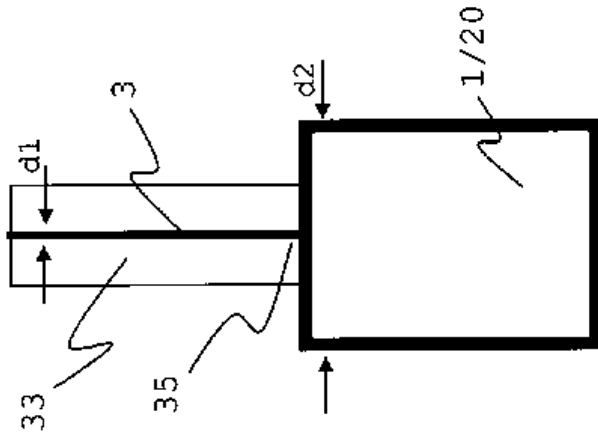


Fig. 1d

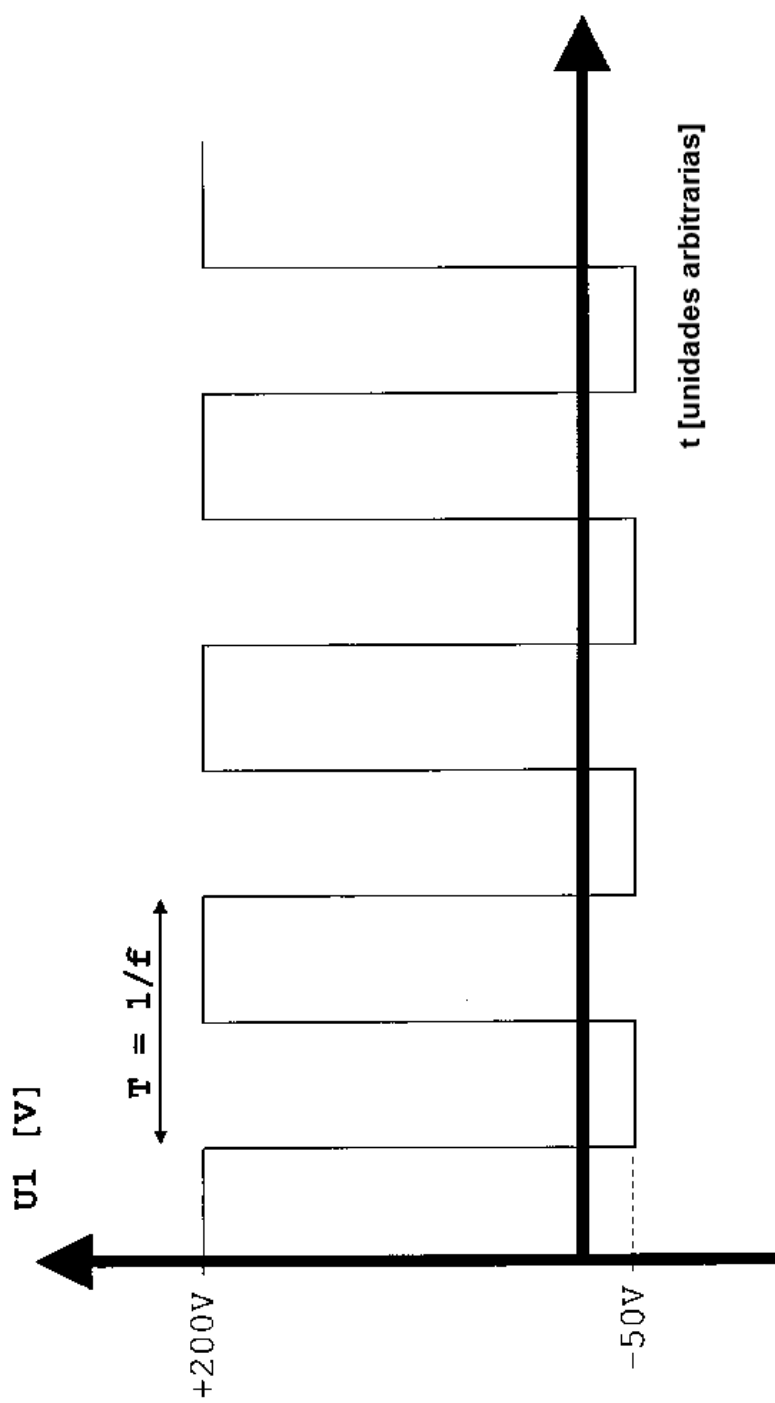


Fig. 1e

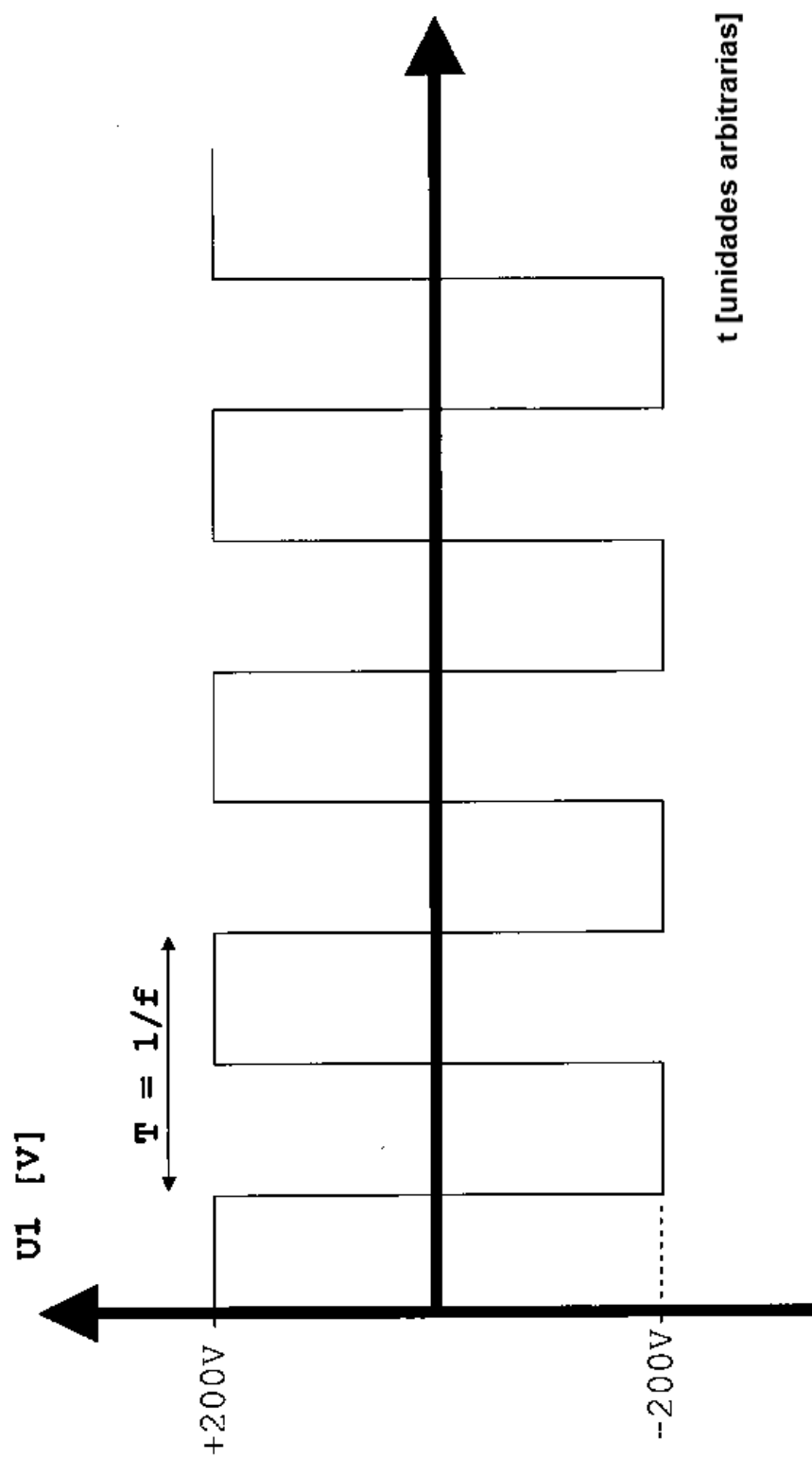


Fig. 1f

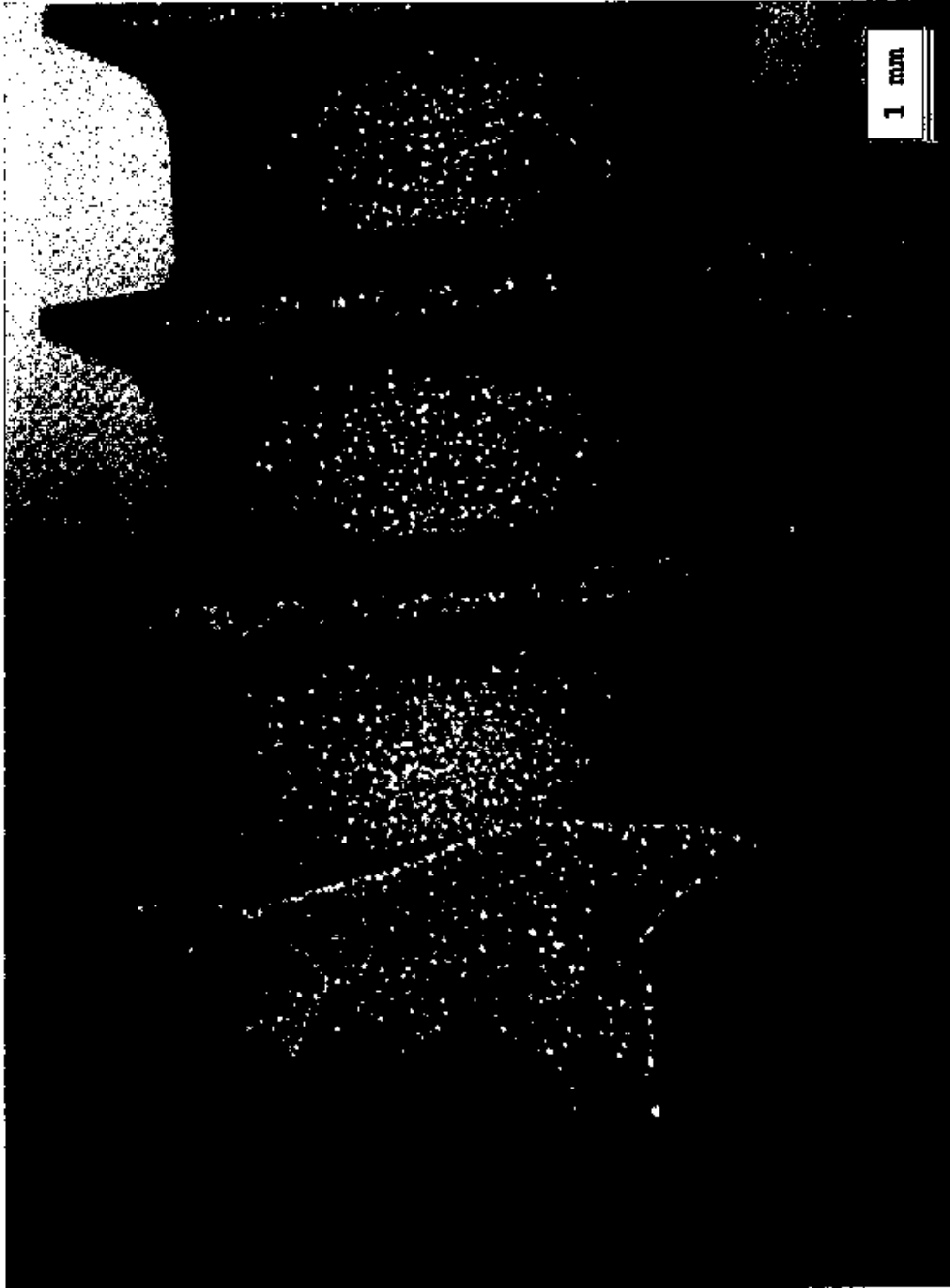


Fig. 2a

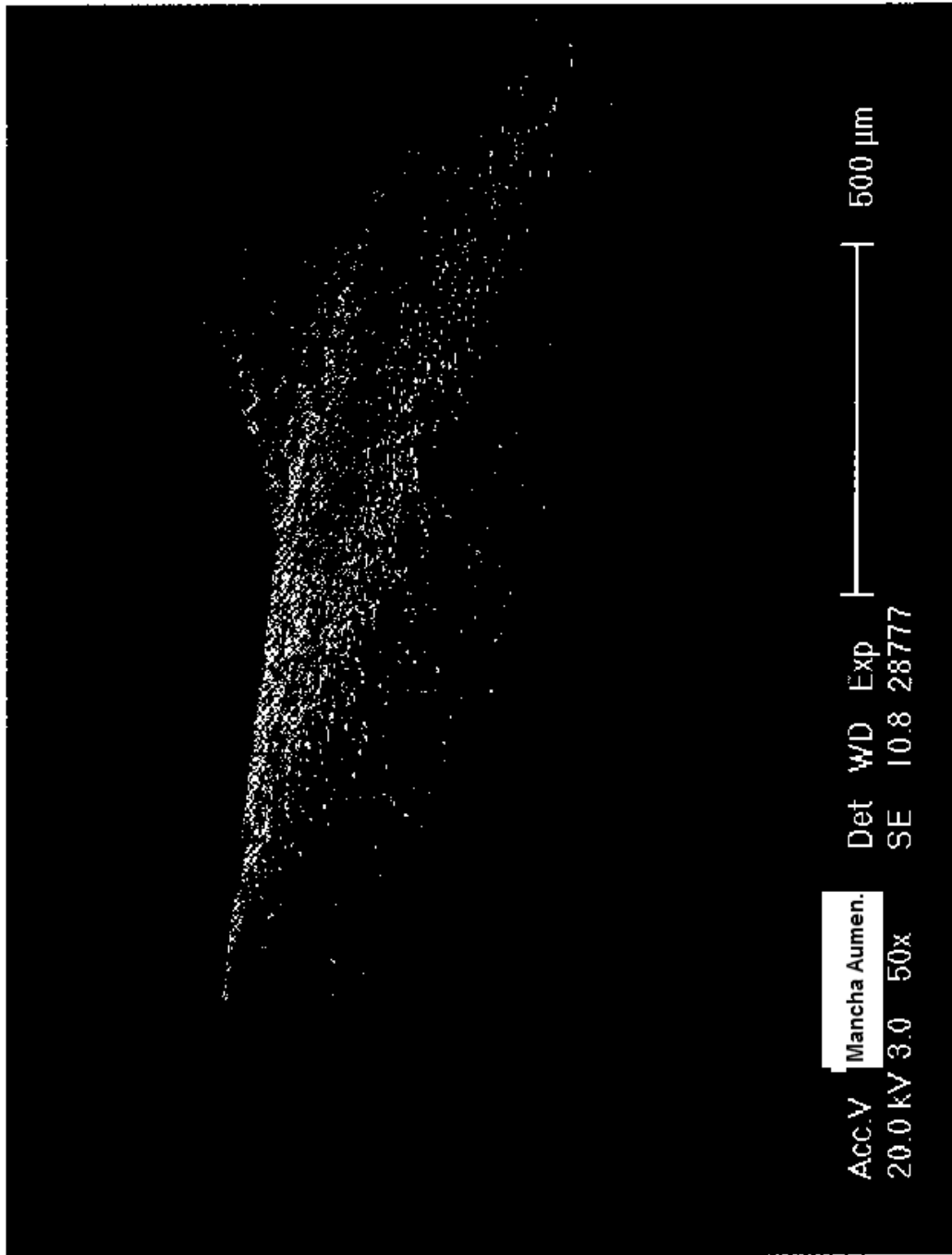


Fig. 2b

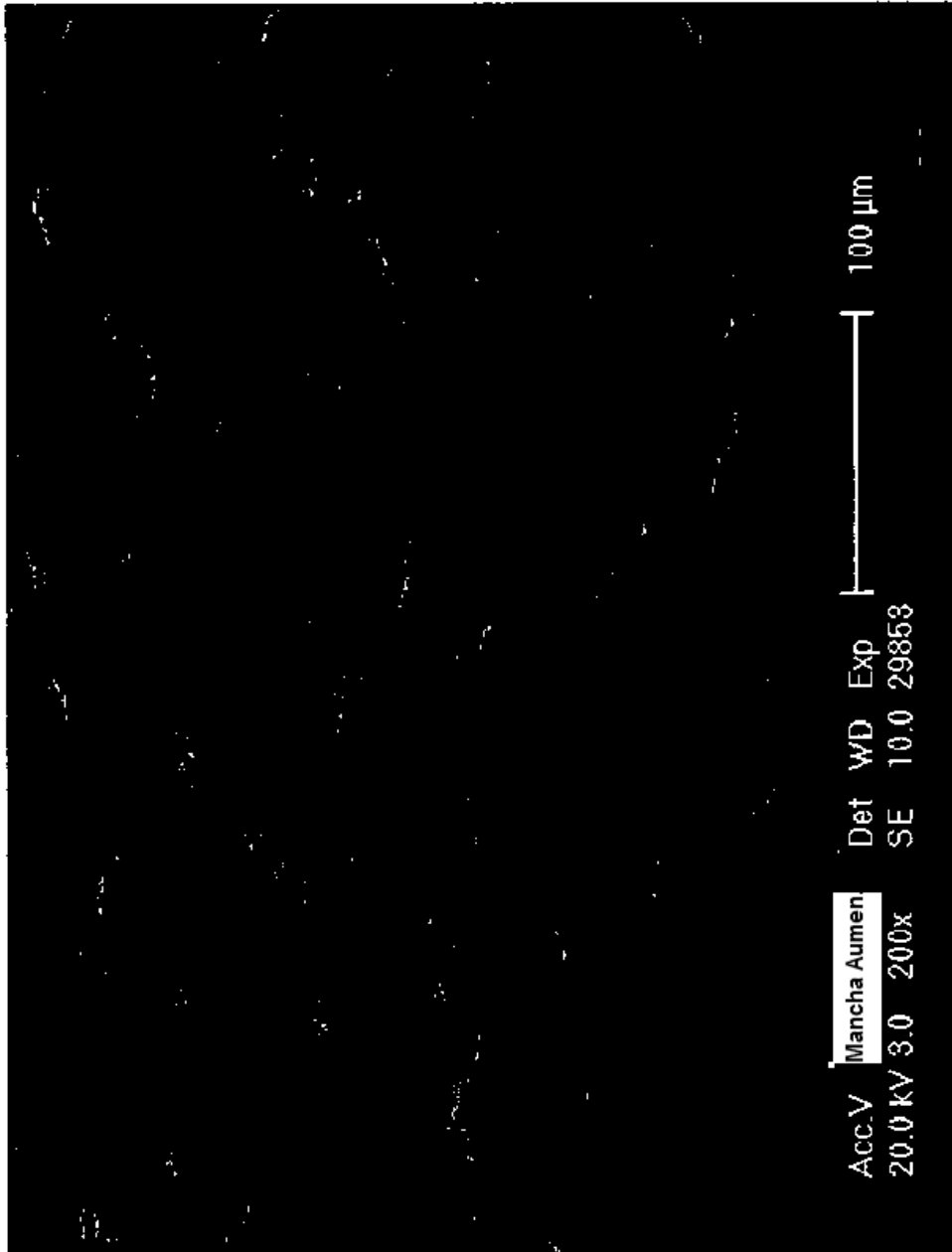


Fig. 2c

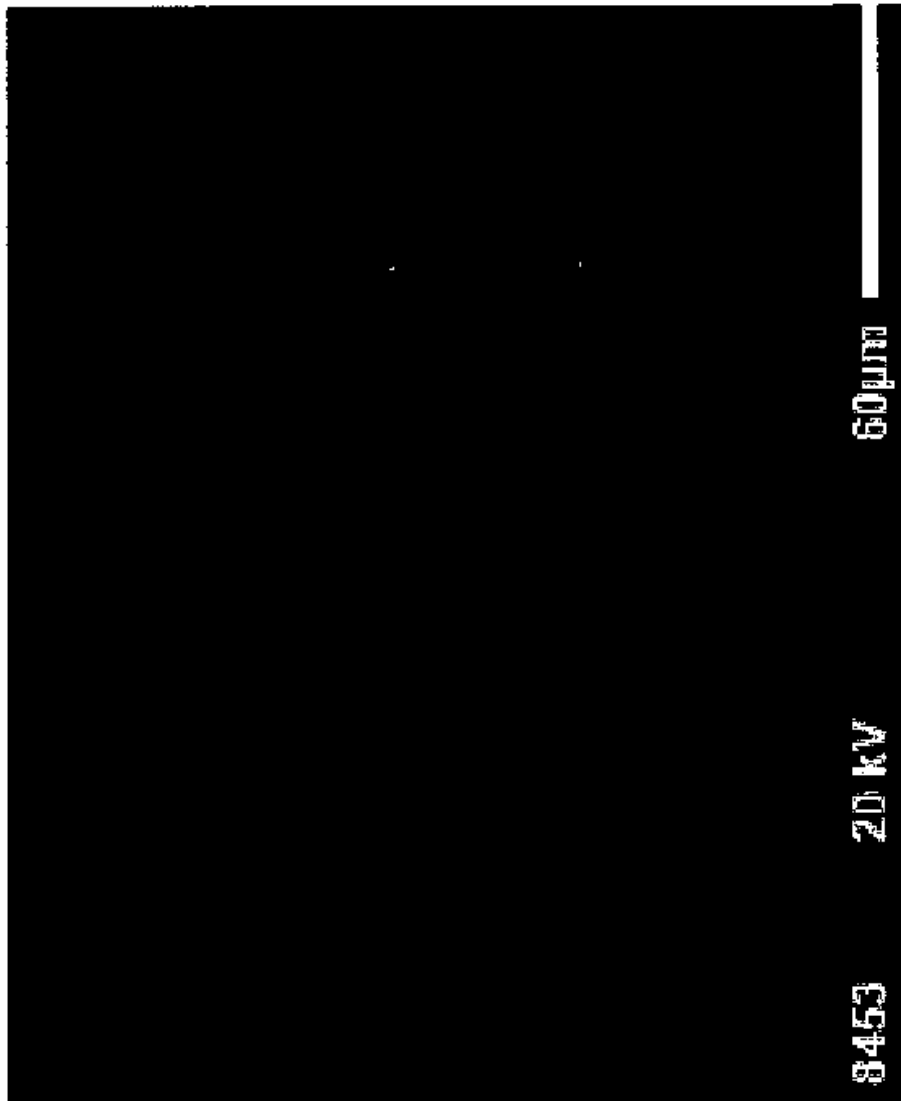


Fig. 2d

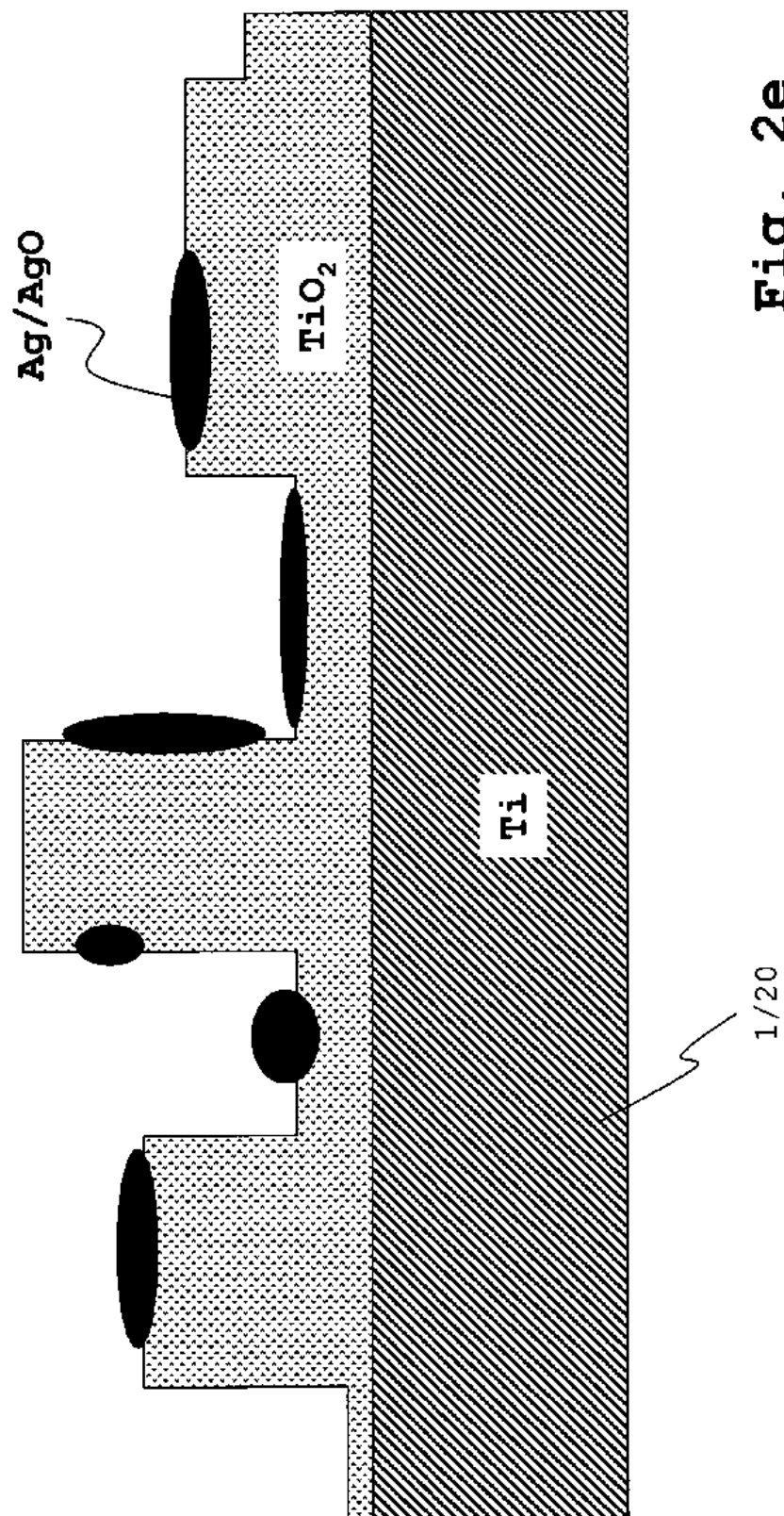


Fig. 2e

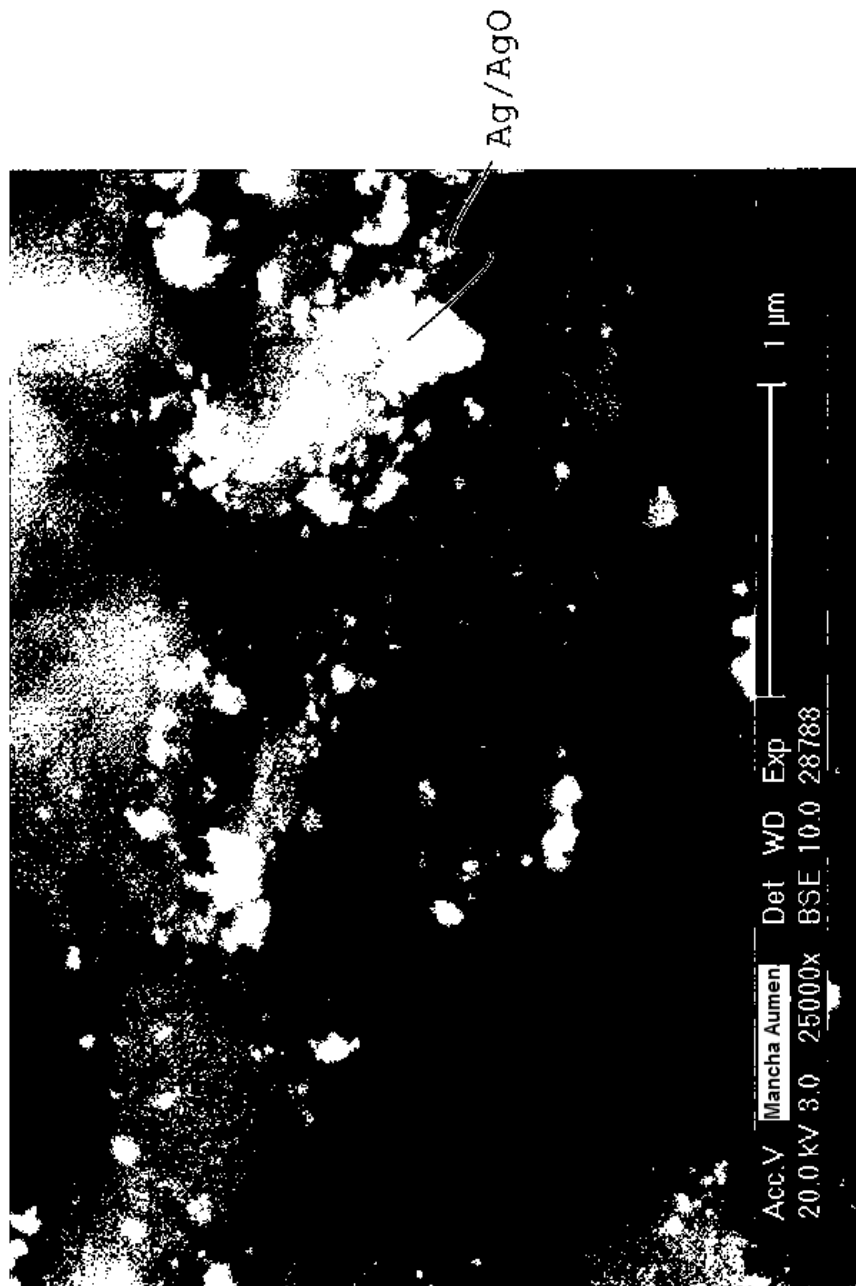


Fig. 3a

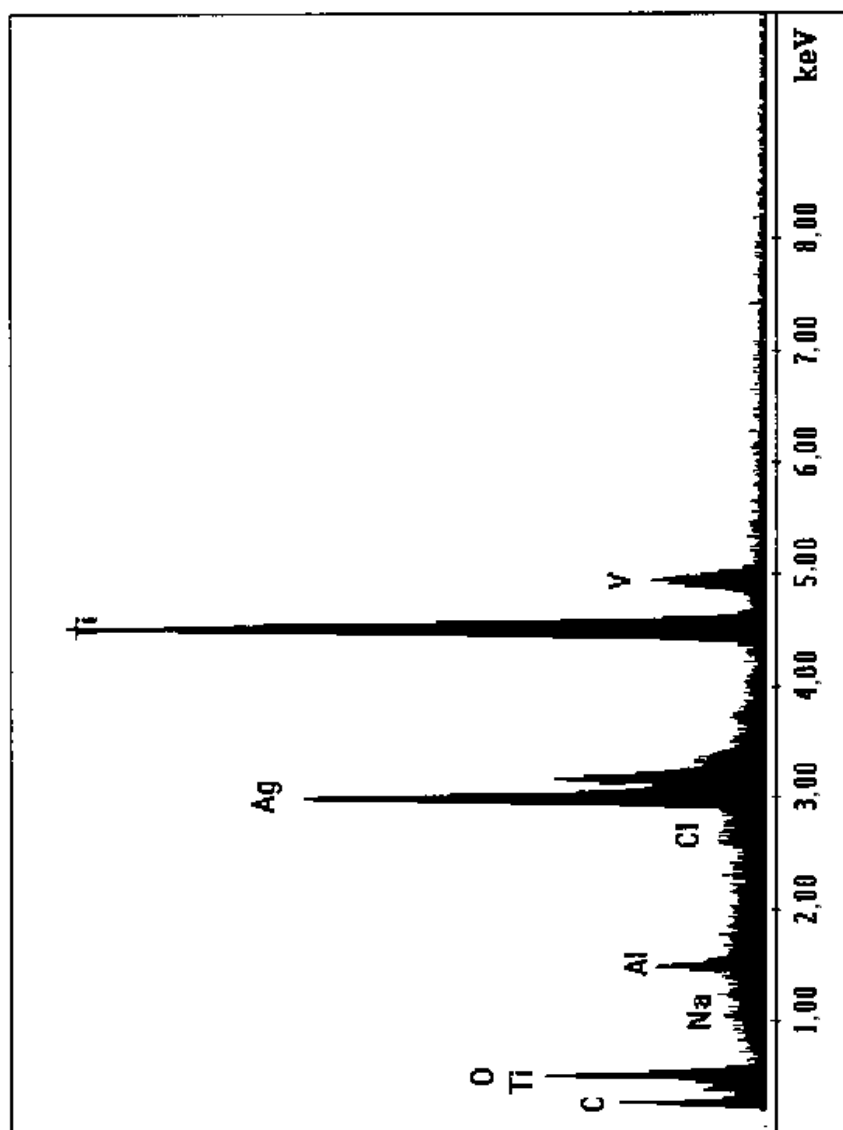


Fig. 3b

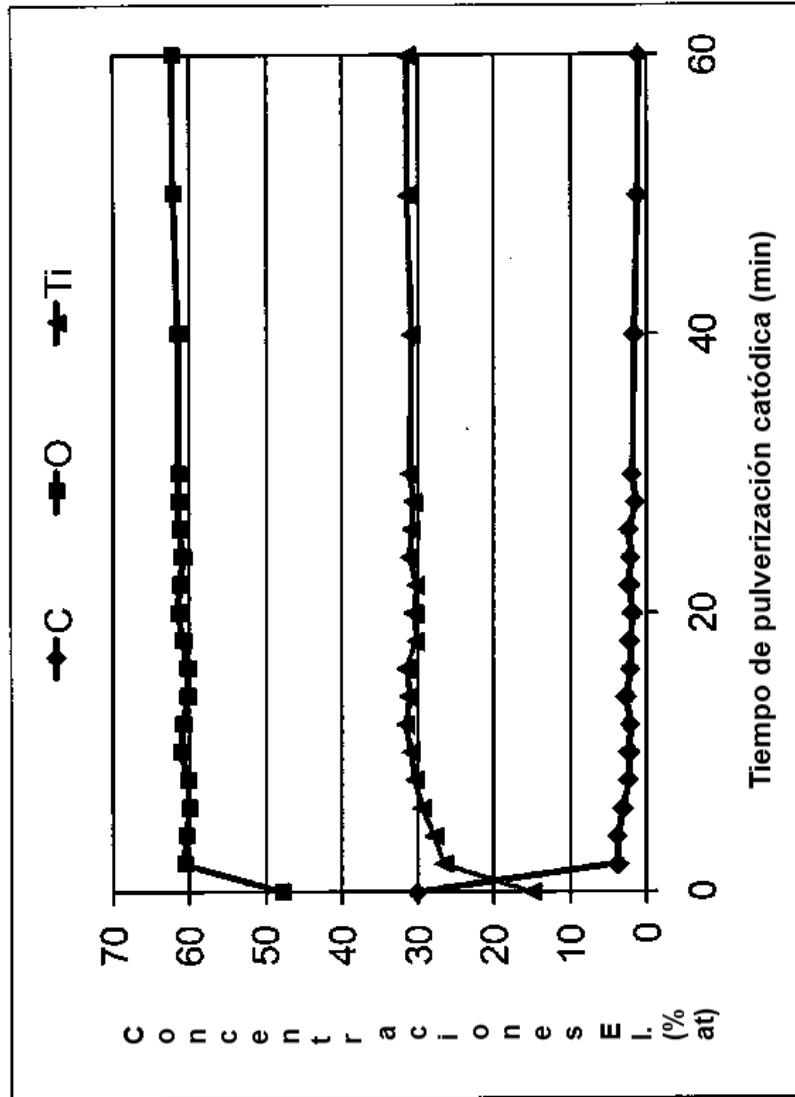
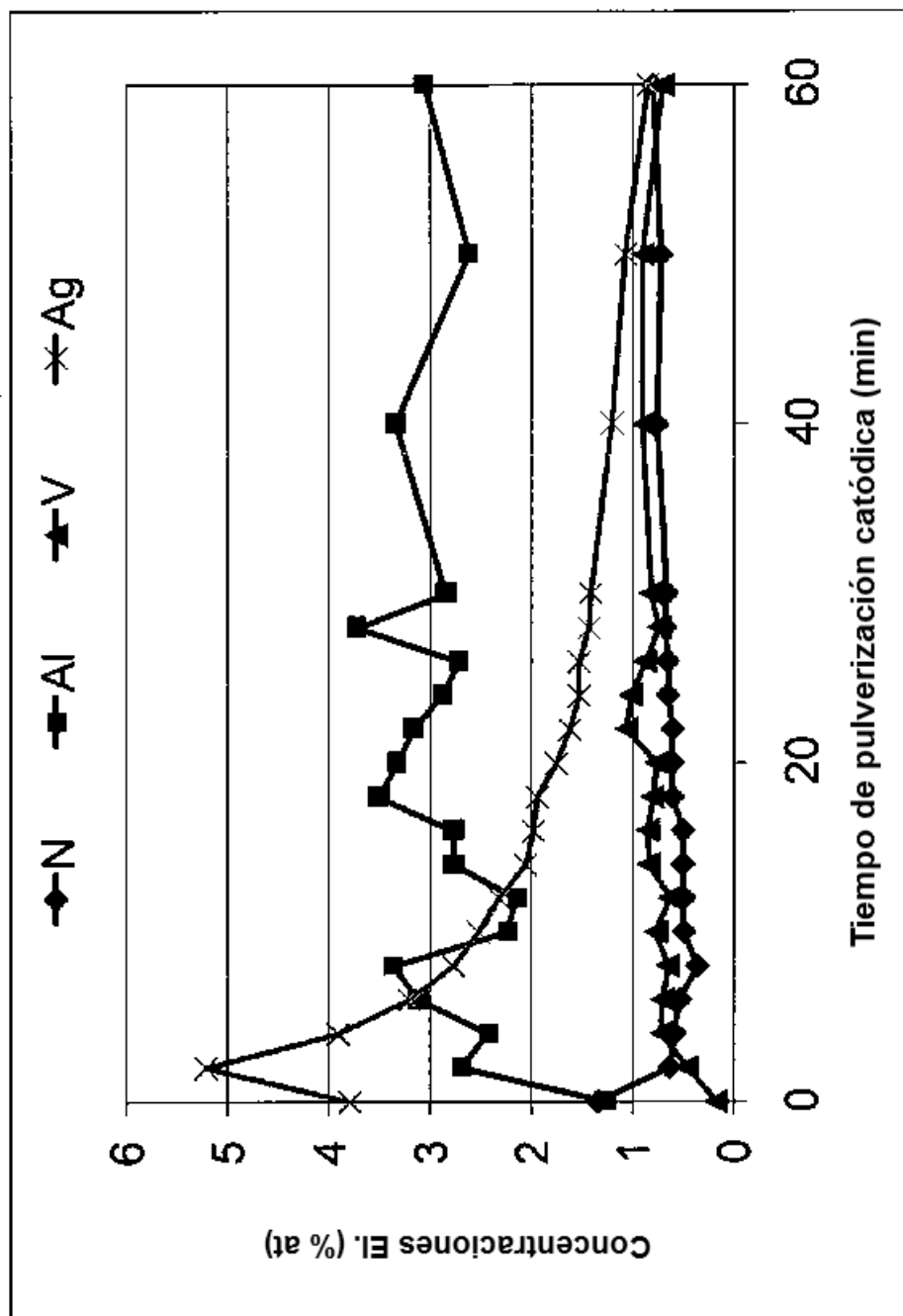


Fig. 4a

**Fig. 4b**

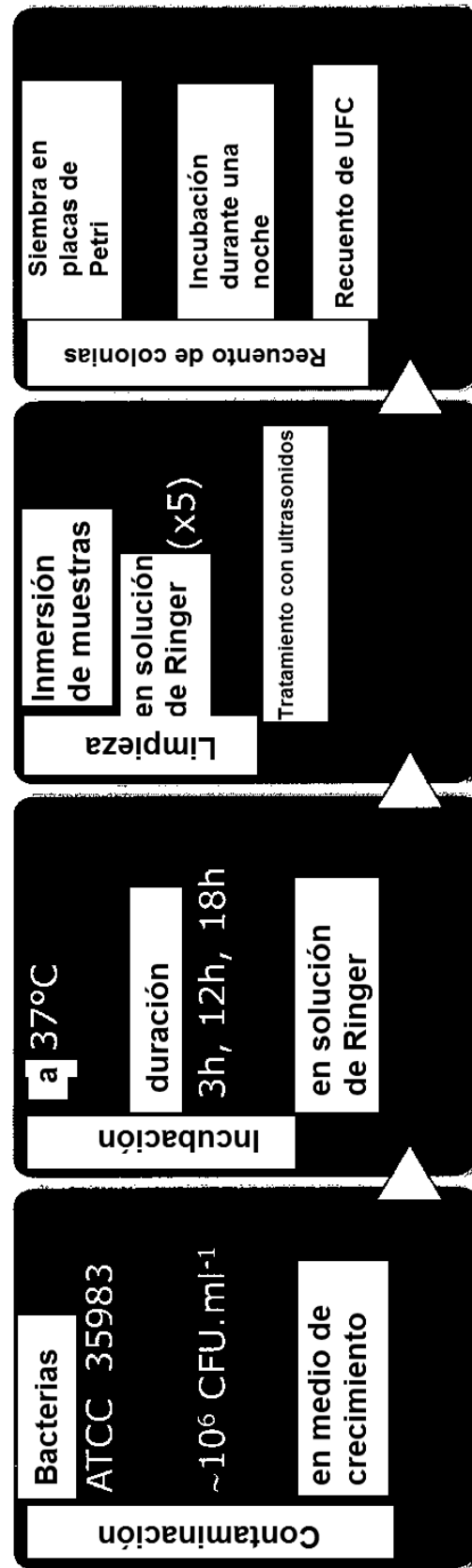


Fig. 5.a

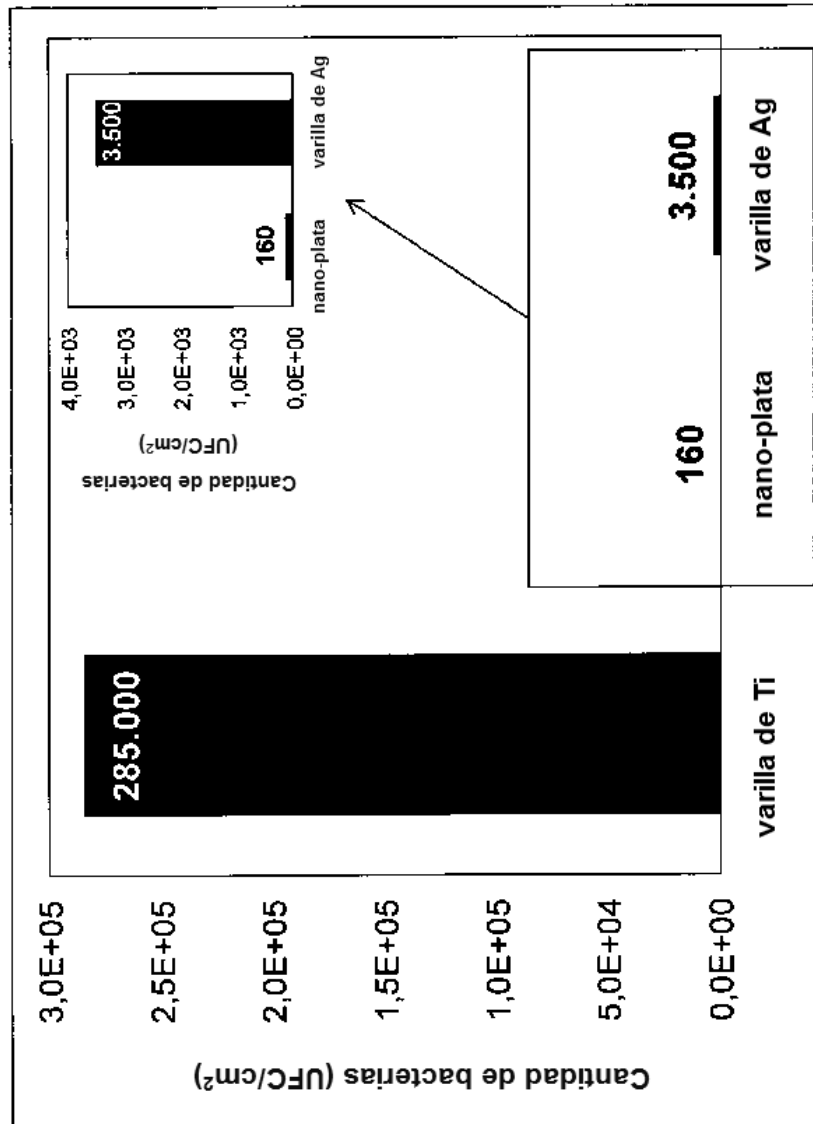


Fig. 5.b

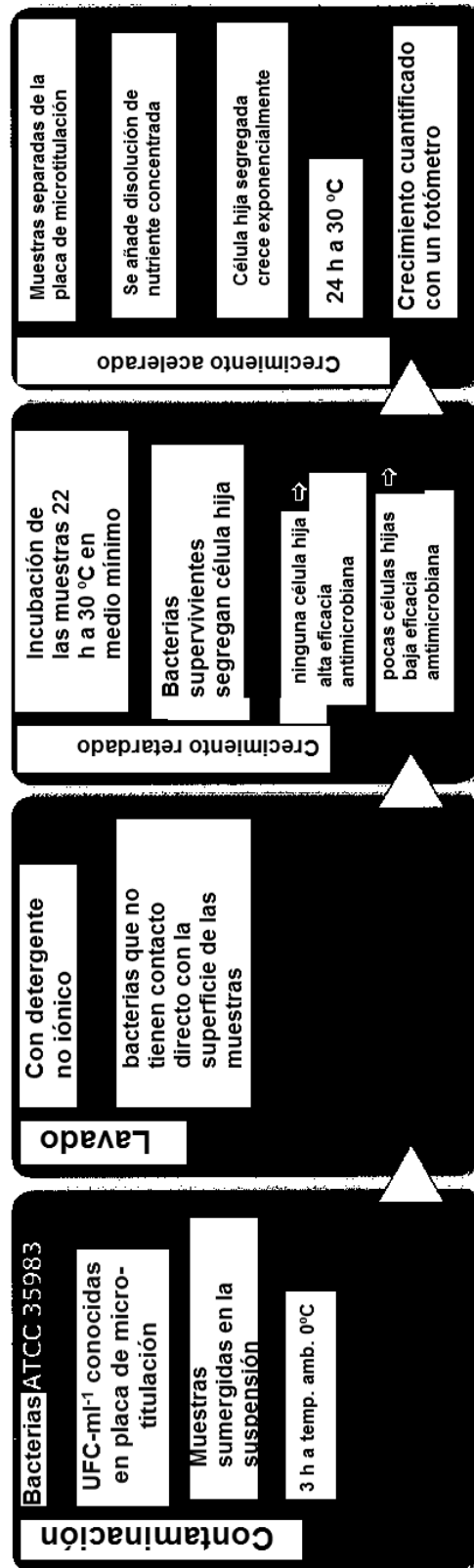


Fig. 6a

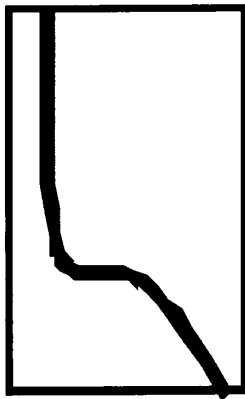


Fig. 6b

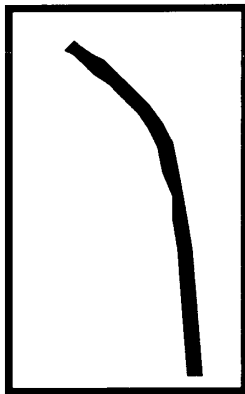


Fig. 6c

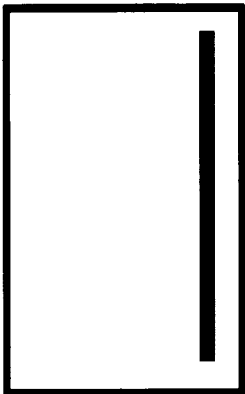


Fig. 6d

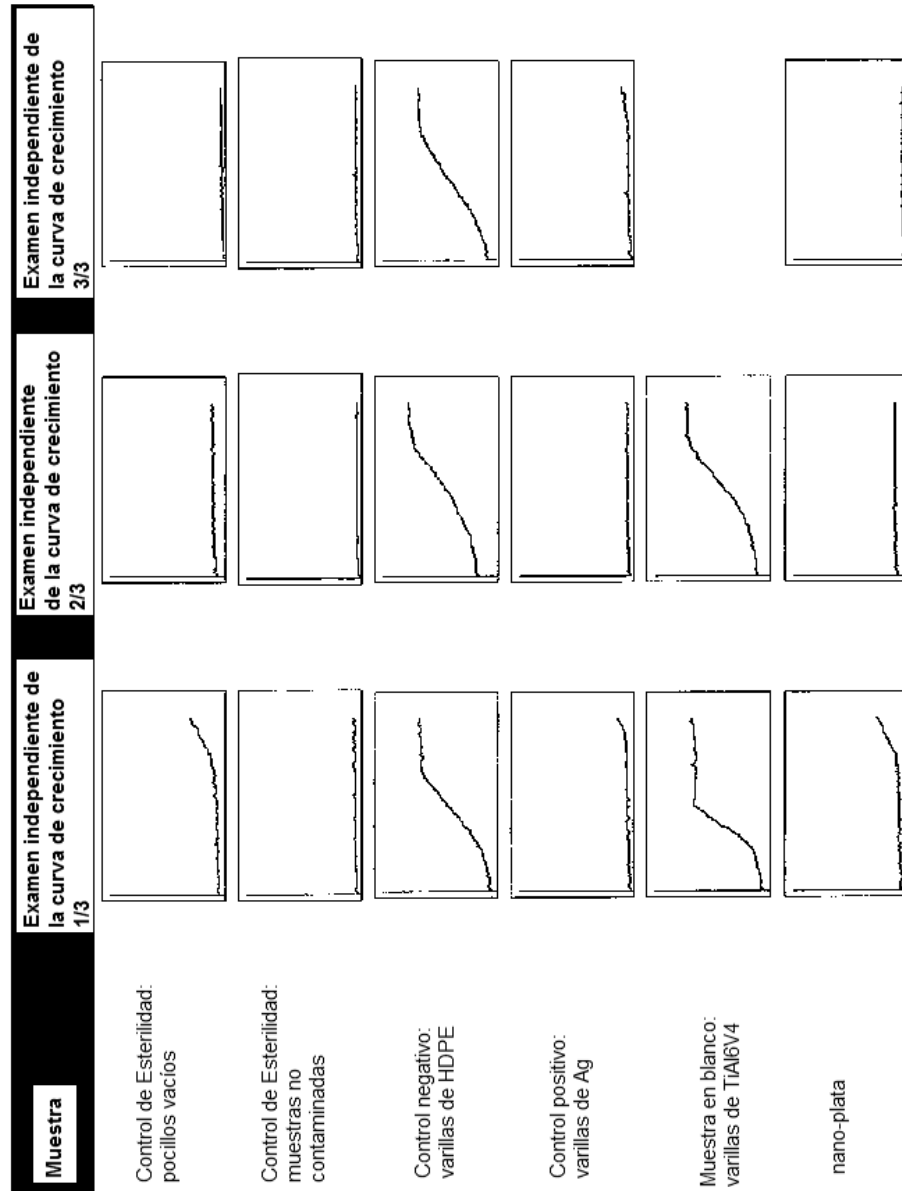


Fig. 6e

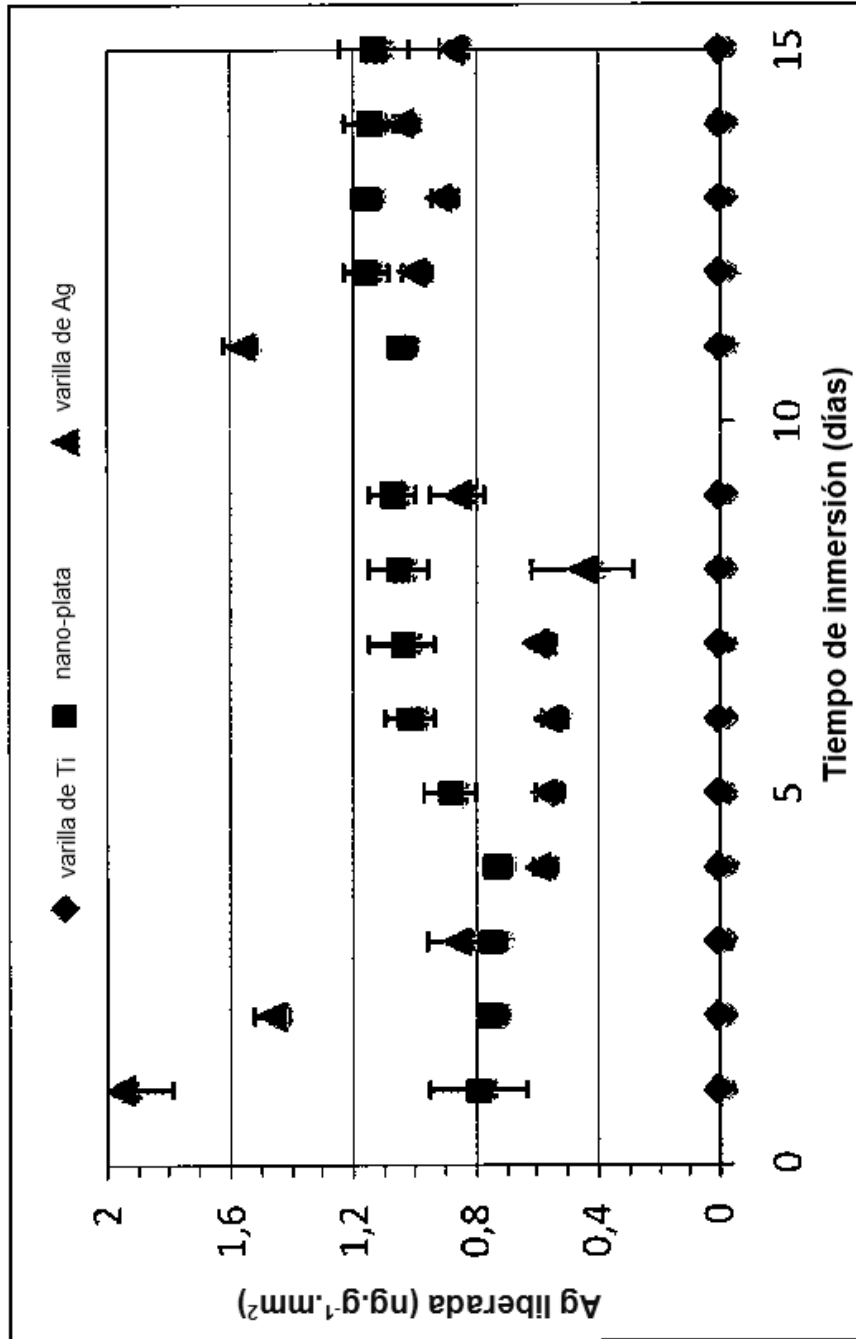


Fig. 7

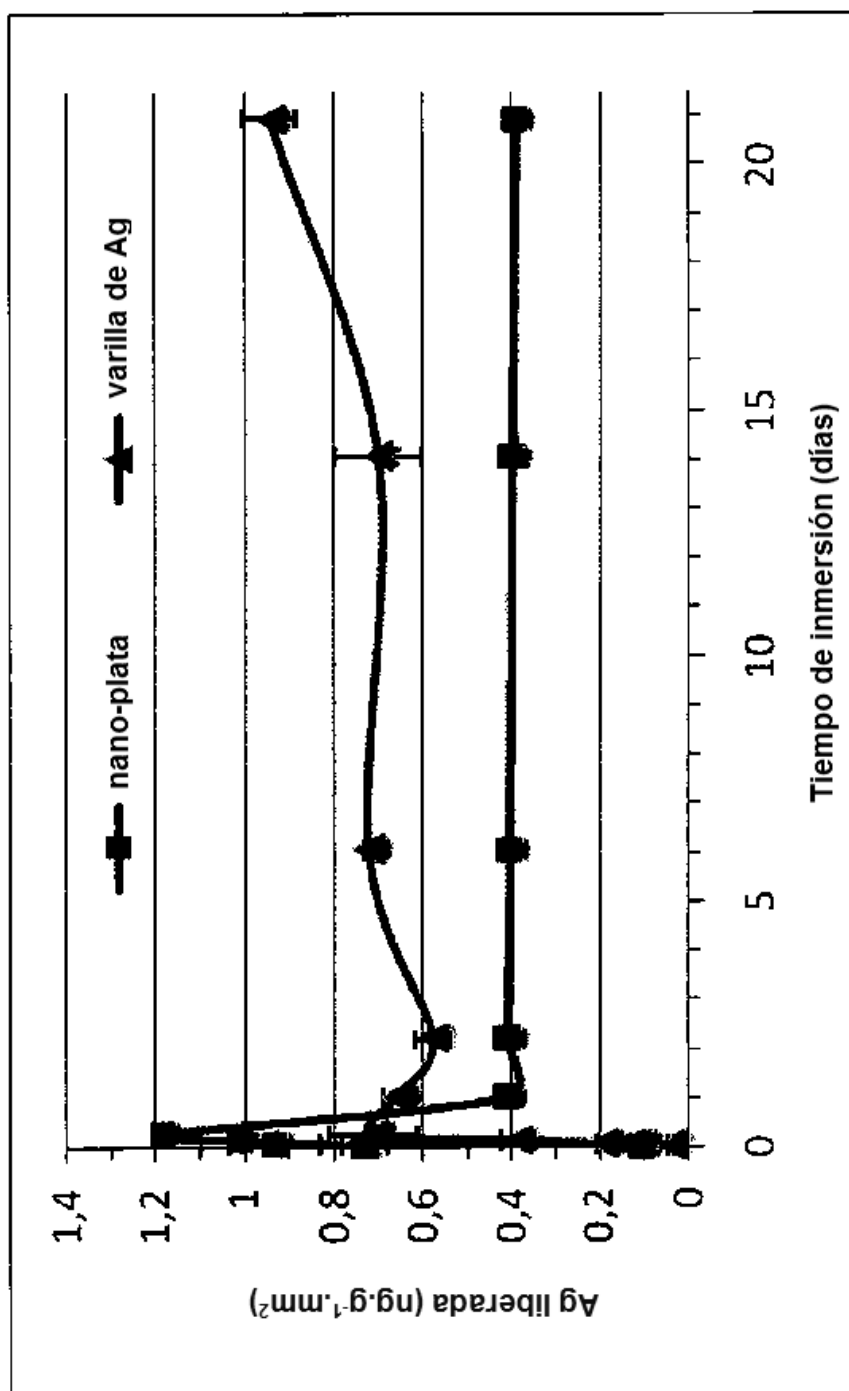


Fig. 8

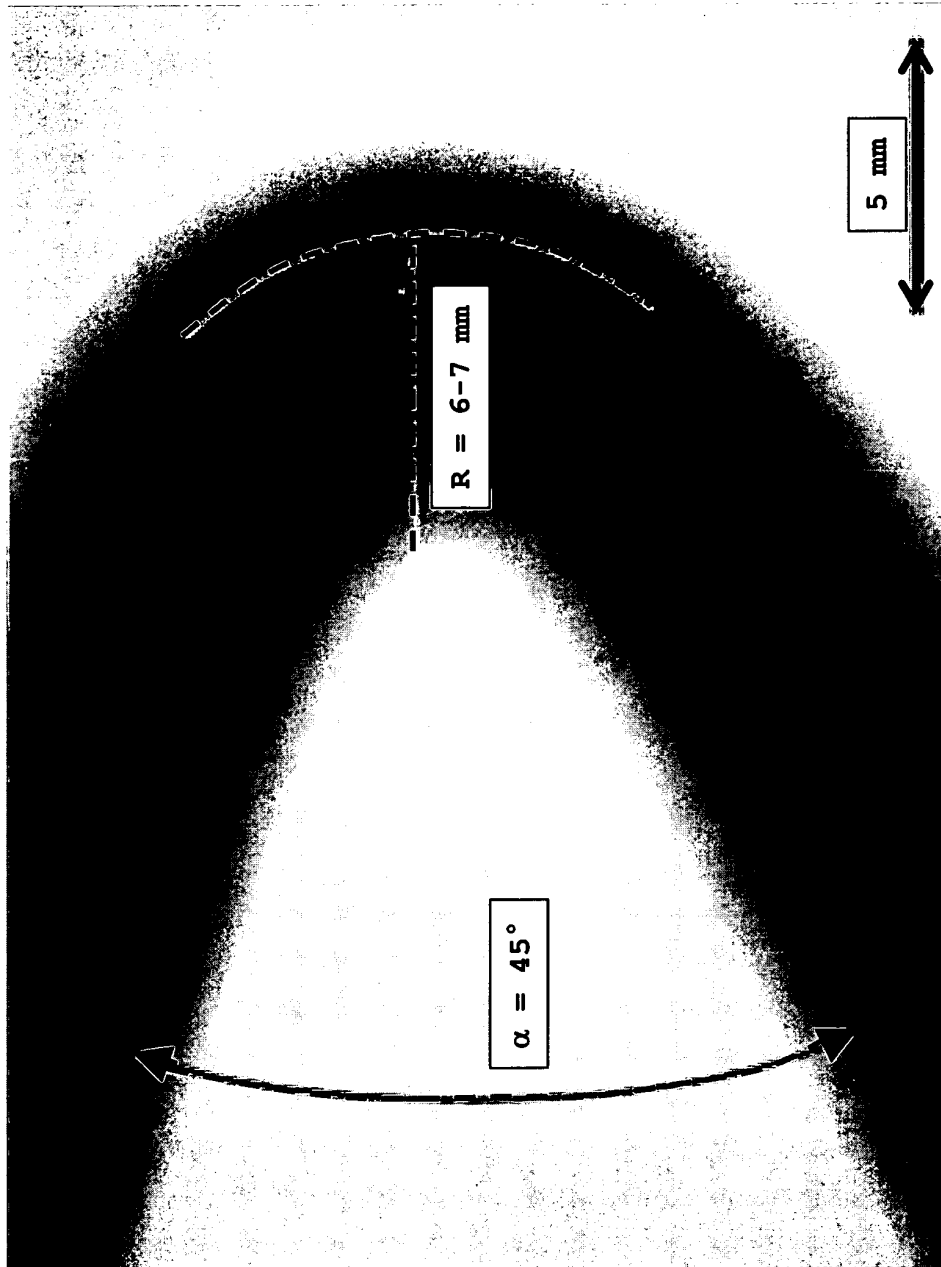


Fig. 9a



Fig. 9b

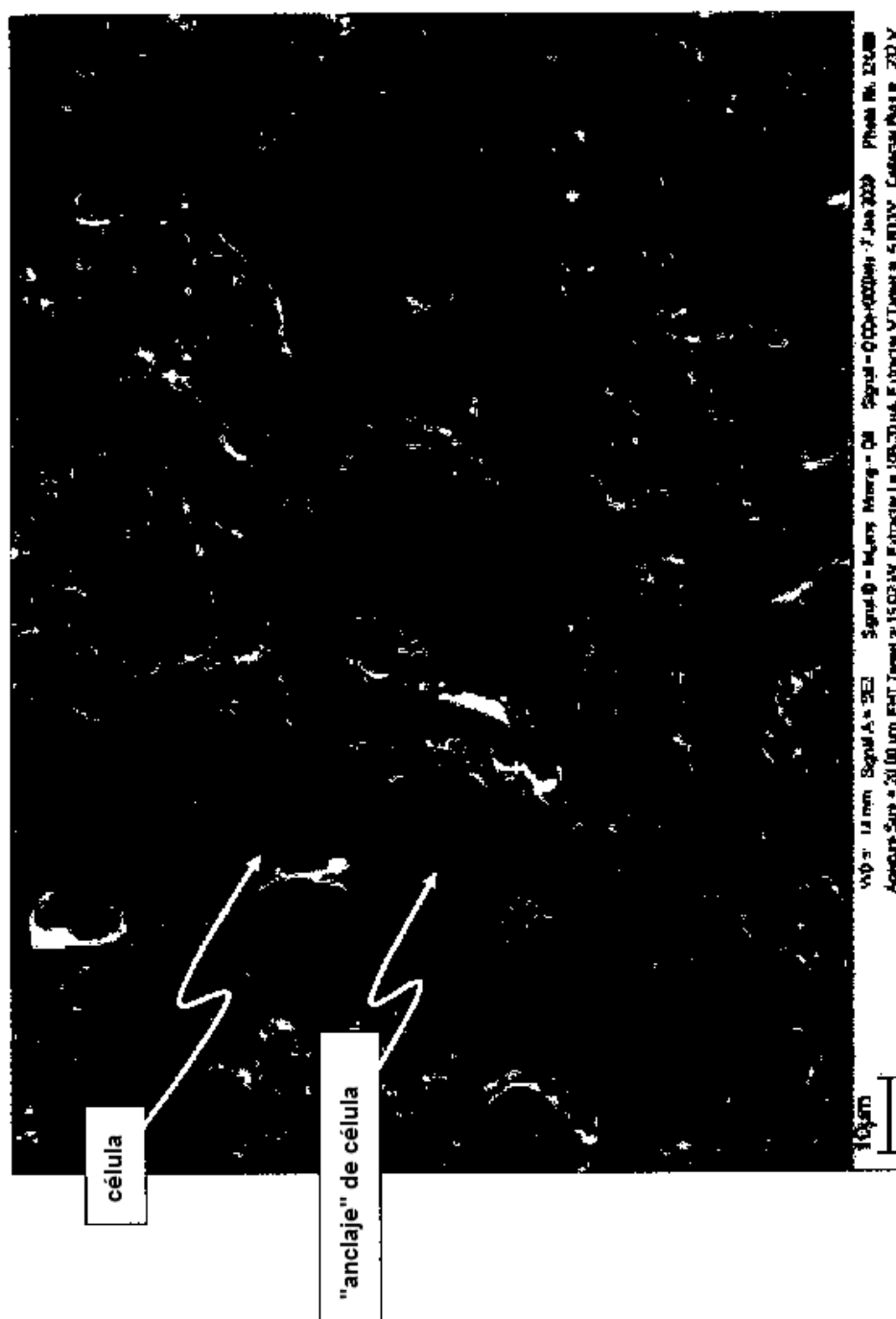


Fig. 10

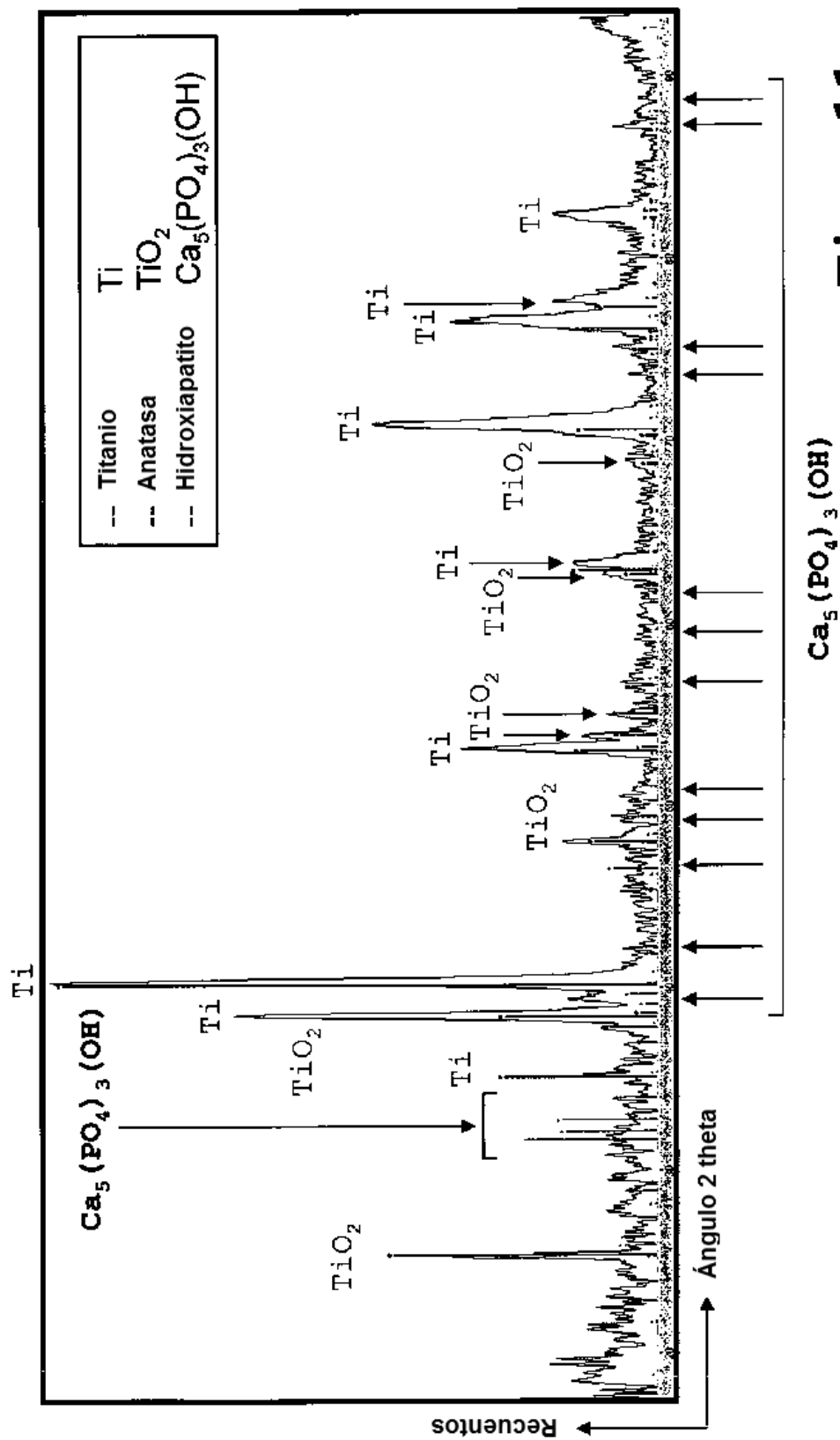


Fig. 11