

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 573 290**

51 Int. Cl.:

C25D 11/26 (2006.01)

A61L 27/16 (2006.01)

A61L 27/02 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 27/54 (2006.01)

A61F 2/30 (2006.01)

A61B 17/064 (2006.01)

A61F 2/32 (2006.01)

A61B 17/68 (2006.01)

A61F 2/28 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.10.2008 E 08806710 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **16.03.2016 EP 2198076**

54 Título: **Método de fabricación de metal con propiedades biocidas**

30 Prioridad:

03.10.2007 GB 0719228

04.03.2008 GB 0804012

31.03.2008 GB 0805775

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.06.2016

73 Titular/es:

ACCENTUS MEDICAL LIMITED (100.0%)
528.10 Unit 2, Rutherford Avenue, Harwell Oxford
Didcot, Oxfordshire OX11 0DF, GB

72 Inventor/es:

AGG, PHILIP JAMES;
SHAWCROSS, JAMES TIMOTHY;
PICKFORD, MARTIN EDWARD LEE;
TURNER, ANDREW DEREK y
LEWIS, DAVID RICHARD

74 Agente/Representante:

PONS ARIÑO, Ángel

ES 2 573 290 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

Método de fabricación de metal con propiedades biocidas

5 La presente invención se refiere a un método de tratamiento de un metal para darle propiedades biocidas. En particular, pero no exclusivamente, la invención se refiere a metales tratados que pueden usarse para reducir la irritación o infección en el cuerpo, cuando el cuerpo se pone en contacto con el metal u objetos metálicos puestos sobre o en el cuerpo.

10 Los materiales metálicos se ponen en contacto con el cuerpo en numerosas situaciones, por ejemplo, en cirugía, donde se usan implantes, siendo estos implantes insertados en el tejido del cuerpo, sea éste tejido blando o tejido duro. En el caso de tratamiento de cáncer de hueso, por ejemplo, se elimina tejido de hueso canceroso, y se usa un implante de metal protésico para sustituir esa parte del hueso que ha sido eliminada. También se usan implantes para la sustitución parcial o completa de huesos en articulaciones (por ejemplo, caderas) y también en otros campos tales como la odontología y la cirugía maxilofacial. Los implantes para los usos anteriores (y otros) pueden ser de metal titanio o de aleación de titanio. El metal titanio y la aleación de titanio son biocompatibles, y relativamente fuertes y relativamente ligeros.

15 Además, el metal se pone en contacto con el cuerpo en la industria de la joyería. Mucha joyería está hecha de aleaciones de metales que son más baratas que usar metales puros tales como el oro. Sin embargo, en el caso de la joyería, las aleaciones de metales tienen la desventaja de que contienen impurezas, que pueden reaccionar con la humedad en la transpiración. Por tanto, puede producirse corrosión por picaduras de la aleación de metal debido a la presencia de iones cloruro en la transpiración y esto puede hacer que se acumule un asiento para las bacterias que pueden entonces producir infecciones de la piel si la aleación de metal se pone en contacto con piel rota. La irritación e infección pueden producirse no solo para la joyería que perfora el cuerpo, sino también para la joyería que se pone próxima a la piel si el que la lleva tiene piel sensible.

20 Como puede apreciarse, en tanto los campos médicos como de la joyería, el uso de metal que se pone en contacto con tejido del cuerpo corre el riesgo de introducir infección, o que se produzca infección. En ambas áreas se ha sugerido que la plata metálica podría electrochaparse sobre el metal. Se sabe que la plata tiene propiedades biocidas y la plata controla la infección sin causar efectos tóxicos al sujeto. Sin embargo, tales recubrimientos pueden debilitarse debido a la corrosión de líquidos corporales y/o pasivación de la superficie del implante, de manera que el recubrimiento puede desprenderse del metal, que puede conducir a un elevado desgaste y producir daño al tejido de las partículas desprendidas que contienen plata.

25 La presente invención busca vencer los problemas asociados al estado de la técnica proporcionando un material de metal anodizado que tiene tanto propiedades de durabilidad como biocidas, que puede reducir el riesgo de infección. La invención también puede usarse en la prevención de la formación de biopelícula. La invención tiene aplicaciones en varias áreas de la tecnología, que incluyen los campos médicos, la industria de la joyería y en otras áreas en las que un metal puede ponerse en contacto con el cuerpo, por ejemplo, cuando un individuo está usando un bolígrafo, usando los cubiertos u otros artículos domésticos o industriales, o llevando gafas, y esto puede tener aplicaciones adicionales para la industria sanitaria en la que necesita minimizarse el riesgo de infección. En efecto, la invención tiene aplicaciones en todas las áreas en las que un artículo de metal que se ha anodizado según un método de la invención se pone en contacto con la piel, o tejido del cuerpo; y en particular la invención es aplicable a artículos de metal formados de metales tales como titanio, o sus aleaciones.

30 El documento WO 2005/087982 describe un implante de metal para su uso en un procedimiento quirúrgico con una capa superficial que está integrada en el sustrato de metal, y que incorpora un material biocida. La capa superficial se cultiva anodizando a una tensión entre 50 y 150 V, y el material biocida se incorpora en ella por intercambio iónico.

35 Según un primer aspecto de la invención, se proporciona un método de tratamiento de un objeto de metal para formar sobre el mismo una capa superficial que está integrada en el objeto de metal, y que incluye un material biocida, comprendiendo el método: (a) sumergir el objeto de metal, que es para proporcionar un sustrato para la capa superficial, en un electrolito anodizante que contiene un disolvente, y pasivar el objeto de metal para formar una capa superficial integrada anodizada sobre el objeto de metal aplicando un potencial positivo; (b) continuar con la aplicación de un potencial positivo para producir picaduras a través de la superficie integrada y en el sustrato; (c) producir un óxido metálico hidratado o fosfato (i) tanto aplicando una tensión negativa al objeto de metal que se ha anodizado durante las etapas (a y b), mientras que está en contacto con el electrolito anodizante, como (ii) poniendo en contacto el objeto de metal que se ha anodizado durante las etapas (a y b) con una solución de electrolito que contiene una sal de titanio soluble reducible o el metal del sustrato y aplicar una tensión negativa; y (d) eliminar o separar el objeto de metal anodizado resultante de la etapa (c) a partir del electrolito anodizante o la solución de electrolito, y poner en contacto el objeto de metal anodizado con una solución que contiene un material biocida para incorporar dicho material biocida en la capa superficial; en el que: el objeto de metal comprende titanio, niobio, tántalo, circonio y/o una aleación de los mismos; y el material biocida comprende un metal biocida.

Se prevé que en la etapa (c) pueda producirse un fosfato, además de o como una alternativa a un óxido metálico hidratado.

5 Se prefiere que haya un aclarado del implante para eliminar electrolito anodizante antes de ponerlo en contacto con una solución que contiene un material biocida.

Después de la anodización en las etapas (a) y (b), se prevé que la solución contenida dentro de las picaduras superficiales pueda contener un complejo catiónico de peroxi del metal del sustrato, que puede reducirse electroquímicamente en la etapa (c) (i) a un óxido metálico hidratado de solubilidad limitada. También se prevé que la solución de electrolito en la etapa (c) (ii) pueda contener un complejo catiónico de peroxi, preferentemente un peroxititanilo, que puede reducirse electroquímicamente dentro de las picaduras a titania hidratada.

15 El uso de la inversión de tensión hace que se produzcan óxidos metálicos hidratados y estos óxidos tienen una alta área superficial. La alta área superficial permite elevado intercambio iónico con materiales tales como plata, que pueden usarse como materiales biocidas.

Preferentemente, en la etapa (b) el objeto de metal se anodiza hasta que se forman picaduras a través de dicha capa superficial en el metal del sustrato y en la etapa (d) el material biocida se incorpora en dichas picaduras. Hay un proceso de dos etapas comprendiendo la etapa (a) el proceso inicial de pasivación, es decir, preparar la superficie para la formación de picaduras haciendo crecer una película superficial y luego (b) formando picaduras en ella misma.

20 La máxima tensión aplicada durante la anodización puede definir el espesor de la película de óxido pasiva. Tensiones más bajas aplicadas posteriormente pueden no afectar el espesor de película.

25 La tensión durante la pasivación puede aplicarse como una tensión que aumenta linealmente con el tiempo hasta un valor limitante o alternativamente voltajes escalonados hasta el límite máximo, o puede aplicarse hasta un valor posterior más bajo. También se prevé que puedan usarse múltiples pasivaciones, en las que se aplica una tensión repetidamente para preparar la superficie metálica para la formación de picaduras. Estos diferentes tipos de aplicar tensión están todos dentro de la definición de aplicar una tensión.

30 Antes de pasar a la etapa (d) hay aclarado del metal anodizado para eliminar electrolito residual y luego hay un contacto posterior con la solución que contiene los iones de metal biocida para maximizar la incorporación de los iones de metal biocida en la capa superficial sobre el objeto de metal. El aclarado puede ser usando agua o cualquier disolvente apropiado.

35 Durante el procedimiento de anodizado de la etapa (a y b) se aplica una tensión positiva al metal. Durante la etapa (c) del proceso (i) o (ii) se aplica una tensión al metal en el sentido opuesto, es decir, se invierte, siendo esto la tensión negativa citada en el presente documento en relación con la etapa (c). Se prefiere que la inversión de tensión se produzca después del final de la etapa (b) que se usó para crear las picaduras. Por picaduras los presentes inventores quieren decir pocillos o depósitos que son capaces de almacenar el material biocida. Como resultado del anodizado y etapas posteriores, el objeto de metal tiene una superficie externa dura formada de una capa anodizada, que crece fuera de la superficie (que normalmente puede adsorber $\sim 0,3-1,0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ de Ag) y dispersadas dentro de la superficie de esta capa están picaduras que pueden recibir iones adicionales del material biocida tales como iones plata. La matriz contenida dentro de las picaduras que reciben el material biocida puede ser relativamente blanda y porosa con respecto a la superficie anodizada, combinado así las propiedades óptimas de mayor capacidad de almacenamiento de plata con el material que forma la superficie anodizada más dura.

50 El material biocida puede comprender plata.

La tensión positiva en la etapa (a) puede ser 15-200 V (voltios), pero normalmente está en el intervalo de 30 V a 150 V o incluso hasta 750 V o 2000 V en un electrolito con un alto potencial de rotura, tal como borato de litio. Los voltajes que se han considerado como útiles son, por ejemplo, 35 V o 100 V y éstos son particularmente útiles en el campo de los implantes. Después del crecimiento de la capa pasiva (etapa a) de espesor, dureza y color deseados, pueden cultivarse picaduras en la superficie en un electrolito diferente, posiblemente a un potencial más bajo - por ejemplo HPO_4 2,1 M a 100 V como etapa separada, seguido de la etapa de electroreducción para formar titania hidratada *in situ*.

60 La magnitud de la tensión negativa puede mantenerse o regularse de manera que sea insuficiente para producir la electrólisis del disolvente. La magnitud de la tensión negativa afecta la capacidad absorbente de la superficie mediante el paso de una corriente reductora durante un periodo de tiempo dado de forma que la carga que pasa está directamente relacionada con la creación de una matriz de adsorbente y, por tanto, la cantidad de material biocida (por ejemplo, plata) que posteriormente se incorpora en la superficie del objeto de metal. Si la magnitud de la tensión negativa es demasiado baja durante un periodo de tiempo dado, la cantidad de metal biocida posteriormente incorporada puede ser insuficiente para proporcionar un nivel deseado de propiedades biocidas, pero puede permitirse que el proceso continúe durante un periodo prolongado para vencer esto. El equilibrio es proporcionar una

tensión negativa que produzca el nivel de material biocida requerido para producir un efecto biocida/bacteriostático y que incluye el material dentro de un periodo de tiempo que es comercialmente viable. Es posible determinar las magnitudes de la tensión negativa que no producen electrólisis del electrolito mientras que se permite que cantidades deseadas de metal biocida se incorporen posteriormente en la superficie del objeto de metal monitorizando la corriente de reducción.

La tensión negativa puede aplicarse al menos hasta que la corriente a través del objeto de metal haya causado el pase de la carga suficiente para generar la capacidad de adsorción deseada. Normalmente, esta corriente habrá disminuido a menos del 80 % de su valor inicial, más normalmente al 60 % o menos de su valor inicial. Sin embargo, pueden aplicarse valores para la corriente de hasta el 20 % si el proceso se deja continuar durante un periodo de tiempo más largo, por ejemplo hasta 2 minutos.

Preferentemente, el material biocida (por ejemplo, plata) se proporciona en la solución en forma de iones. El metal biocida puede ser o puede comprender plata, aunque pueden usarse otros metales además de o como alternativas a la plata.

El metal del objeto de metal puede comprender titanio o puede comprender niobio, tántalo o circonio, o una aleación que comprende un metal tal.

La anodización puede realizarse empleando un electrolito líquido, que comprende preferentemente ácido fosfórico que se ha disuelto en un diluyente para preparar una solución más diluida para controlar el pH de solución a dentro del intervalo deseado. El electrolito puede comprender agua como disolvente. Pueden usarse otros electrolitos tales como ácido sulfúrico, soluciones de sal de fosfato o ácido acético. También pueden usarse electrolitos alcalinos tales como hidróxido sódico. Se prefiere que estos electrolitos estén en forma diluida, por ejemplo, H_3PO_4 2,1 M, H_2SO_4 0,1 M.

Preferentemente, el movimiento o circulación del electrolito durante el anodizado con respecto a la superficie del objeto de metal durante la etapa de anodizado se suprime o inhibe hasta el punto posible en la práctica, al menos durante el periodo cuando las picaduras microscópicas están siendo formadas a través de dicha capa superficial (b), aunque se desea agitación suave durante la fase de pasivación (a) cuando circulan altas corrientes - minimizándose así la generación de efectos de calentamiento local. Esto es beneficioso en mejorar la uniformidad del proceso sobre tanto un único artículo, pero también entre un ensamblaje de unidades que está tratándose simultáneamente. Por ejemplo, durante el periodo de crecimiento de picaduras (b), se prefiere que no se realice agitación del electrolito, y/o puedan emplearse medios (tales como deflectores o aditivos, tales como gelificantes, para aumentar la viscosidad del electrolito) para prevenir o reducir el movimiento del electrolito. Se ha encontrado que se forman elevados niveles de óxido metálico hidratado (por ejemplo, óxido de titanio hidratado) cuando el electrolito no se mueve o circula con respecto a la superficie del objeto de metal durante la parte de la etapa de anodizado (b) cuando están formándose las picaduras microscópicas a través de la capa superficial anodizada en el metal del sustrato. También se ha encontrado que pueden incorporarse mayores niveles de metal biocida en sitios sobre la superficie así anodizada sin que dé lugar a efectos tóxicos cuando se usa el objeto de metal resultante.

El ácido fosfórico puede tener una concentración en un intervalo de 0,01 M a 5,0 M, normalmente de 0,1 M a 3,0 M y en particular 2,0 M. Un ejemplo de la concentración usada en el campo médico es 0,05 a 5,0 M, por ejemplo, de 1,0 a 3,0 M y en la industria de la joyería de 0,01 M a 5,0 M. Preferentemente, el pH del electrolito ácido debe mantenerse dentro del intervalo de $0,5 < \text{pH} < 2,0$ - más idealmente dentro del intervalo $0,75 < \text{pH} < 1,75$.

Si se usa un electrolito alcalino, el pH es mayor que 7 y preferentemente es mayor que 9 y más normalmente el pH está en el intervalo de 10-14. El electrolito alcalino puede ser una sal de fosfato tal como Na_3PO_4 .

Por ejemplo, en el caso de un implante médico que comprende titanio, cuando la molaridad del ácido fosfórico es 2,0 M, la tensión negativa puede tener una magnitud en un intervalo de -0,2 a -0,7 V con respecto a un electrodo de referencia estándar de Ag/AgCl. Este intervalo de tensión con respecto a un electrodo de referencia estándar de Ag/AgCl se seleccionaría para evitar la electrólisis del disolvente de agua a menos de -0,7 V. Una tensión menos negativa (por ejemplo, -0,1 V) tiene el efecto de que puede obtenerse menos carga de plata en el metal acabado, reduciendo sus propiedades biocidas, debido al paso de una corriente de reducción más pequeña.

En casos en los que se usan otros sustratos de metal o electrolitos anodizantes en lugar de ácido fosfórico, ácido sulfúrico o ácido acético, la magnitud de la tensión negativa (es decir, inverso) puede necesitar ajustarse para proporcionar los efectos deseados debido a factores tales como cambios en el pH, o incluso temperatura.

El objeto de metal anodizado puede tratarse (por ejemplo, aclararse) con un disolvente (por ejemplo, agua) para eliminar el electrolito y cationes solubles antes de realizar dicho intercambio iónico.

El área superficial geométrica del objeto de metal puede determinarse mediante medios convencionales tales como el uso de dispositivos de medición estándar tales como diseño asistido por ordenador (CAD), calibradores, micrómetros y reglas combinados con un modelo geométrico del artículo que está tratándose, o métodos ópticos

más avanzados tales como barrido láser. Sin embargo, esta medición no tiene en cuenta las características superficiales microscópicas o la rugosidad superficial del metal. Esta área superficial microscópica es un factor importante en determinar y controlar cuánta carga pasa durante la etapa de anodización, por ejemplo, culombio/cm². El área superficial microscópica puede determinarse, por ejemplo, por inmersión del objeto de metal (tal como un implante ortopédico) en un electrolito, y midiendo la capacitancia de doble capa y comparando ésta con patrones calibrados bajo condiciones idénticas de temperatura y concentración de electrolito. La carga o corriente por área superficial microscópica, por ejemplo, culombio/cm² o mA/cm² se usa, por tanto, normalmente en el control del proceso de anodizado. La relación de área microscópica con respecto a geométrica se conoce como el factor de rugosidad superficial y puede usarse para convertir un área en la otra. Por ejemplo, una carga de 10 µg/cm² de plata en una base de área geométrica se correspondería con una carga de 5 µg/cm² de plata en una base de área microscópica para un factor de rugosidad de 2. La carga de plata por área geométrica, por ejemplo µg/cm², normalmente se usa para un implante ortopédico.

El anodizado puede realizarse con una densidad de corriente máxima en un intervalo de 0,1 a 100 mA/cm², preferentemente 0,1 a 50 mA/cm², o más normalmente 1 a 10 mA/cm², por ejemplo, 5 mA/cm² o aproximadamente. Esto determina el tiempo necesario para la pasivación - es decir, el aumentar el potencial aplicado de 0 al valor máximo (por ejemplo de 100V), cuando la corriente disminuye a un valor significativamente más bajo. Alternativamente, puede aplicarse una tensión aplicada que aumenta linealmente con el tiempo o como etapas de tensión para controlar el periodo de pasivación, esto tendrá a su vez una influencia sobre la posterior fase de crecimiento de picaduras (b). Como una visión general, normalmente, el valor inicial de la densidad de corriente pasiva usada en la parte de crecimiento de picaduras del proceso normalmente está en el intervalo de 0,05-0,5 mA/cm² y el valor para la densidad de corriente al final de esta fase normalmente está en el intervalo 0,2-2,0 mA/cm².

La cantidad de carga empleada para el anodizado (etapas a y b) puede estar en un intervalo de 1 a 10 culombios/cm², por ejemplo, de 2 a 5 culombios/cm². La corriente de anodizado puede pasarse durante un periodo de 0,5 a 8 horas, más particularmente 1 a 6 horas, por ejemplo, de 2 a 4 horas.

La tensión negativa puede aplicarse al objeto de metal al menos hasta que la corriente a través del objeto de metal disminuya a un valor más bajo con respecto a la corriente de reducción inicial en su aplicación, por ejemplo, preferentemente no superior al 20 % de su valor inicial (por ejemplo, que converge a cero o sustancialmente a cero). Como una visión general, normalmente, el valor inicial de la densidad de corriente de reducción usado en el proceso está en el intervalo de 0,05-2,0 mA/cm² y el valor para la densidad de corriente al final de la fase de tensión de reducción es 0,01-0,4 mA/cm². El tiempo durante el que la tensión negativa se aplica hasta que la corriente disminuye a un valor adecuadamente bajo puede ser inferior a 300 s, y puede normalmente ser inferior a 120 s.

La presente invención también proporciona métodos de tratamiento de un objeto de metal como se especifica en una o más de las reivindicaciones tras esta descripción.

Según otro aspecto de la invención, se proporciona un objeto de metal obtenido por los métodos descritos anteriormente y en lo sucesivo.

El objeto de metal puede estar en forma de un implante, un instrumento o dispositivo médico o joyería. En particular, en el caso de un instrumento o dispositivo médico, éste podría incluir cualquier tipo de dispositivo o herramienta que se pone en contacto con el cuerpo, por ejemplo, marcapasos, prótesis endovasculares, grapas para la piel, bisturís, trócares, clavos para huesos o incluso instrumentos médicos tales como bisturís o pinzas para tejido que se usan durante la cirugía.

El objeto de metal tiene propiedades biocidas deseables para suprimir y/o controlar la infección sin efectos tóxicos sobre un individuo, tanto animal como ser humano, que se pone en contacto con el material.

Los implantes según la invención pueden usarse para muchos fines médicos y quirúrgicos, que incluyen atroplastia de cadera completa y parcial, implantes útiles en aplicaciones maxilofaciales, de traumatismo, ortodontales y ortopédicas, dispositivos artroscópicos, implantes dentales, aparato neurológico y partes (tales como grapas, uñas y clavos) usados en cirugía cardiovascular y general.

La joyería que puede hacerse a partir del objeto de metal según la invención puede incluir todos los tipos de joyería. La joyería puede ser joyería convencional tal como anillos, collares y pulseras o la joyería puede ser del tipo que se mantiene dentro de una abertura en el cuerpo, por ejemplo, joyería que se aplica al cuerpo transcutáneamente, es decir, la joyería perfora el cuerpo, por ejemplo, pendientes, anillos para el ombligo, anillos para insertarse a través de otras partes carnosas del cuerpo tales como los labios, mejillas, etc.

Los metales que pueden usarse para hacer los implantes o joyería según la invención puede ser titanio o una aleación de titanio. Una aleación estándar para este fin es titanio 90 % con 6 % de aluminio y 4 % de vanadio (Norma Británica 7252). Alternativamente, el metal puede comprender niobio, tántalo o circonio, o aleaciones de estos metales.

Para un implante o joyería para perforar el cuerpo, puede ser deseable que la superficie del material esté altamente pulida antes de la producción de la capa superficial por anodizado. En el caso de implantes, una superficie altamente pulida reduce cualquier tendencia a la calcificación local cuando el implante se pone en contacto con el hueso. Una superficie pulida también permite el suave movimiento de músculo y tejido sobre la superficie con erosión o desgaste mínimo. Puede obtenerse pulido adecuado por técnicas conocidas, tales como (por ejemplo) pulido mecánico y/o electropulido.

El objeto de metal puede pulirse inicialmente para proporcionar una superficie muy lisa. La aleación de titanio puede electro-pulirse usando ácido acético, o una mezcla de ácidos nítrico y fluorhídrico. Alternativamente, el material podría someterse a una combinación de pasivación anódica con pulido mecánico, que puede denominarse electroacabado, eliminando este proceso el óxido que protege la rugosidad superficial, siendo entonces la superficie en ese momento re-pasivada electroquímicamente, produciendo así un acabado suave de espejo. Diversos electrolitos son adecuados para este fin, que incluyen ácido nítrico mezclado con ácido sulfúrico, hidróxido sódico, fosfato de sodio, ácido acético o hidróxido sódico mezclado con nitrato de sodio. También pueden usarse técnicas tales como decapado con abrasivo o chorreo con granalla o martilleo por impacto para preparar la superficie (por ejemplo, para la posterior aplicación de hidroxiapatita pulverizando plasma después de la carga de ión biocida, para estimular la unión al hueso localizada). Por tanto, la superficie puede recubrirse por pulverización con titanio para proporcionar una superficie rugosa.

Después del pulido u otro tratamiento de la superficie del objeto de metal, puede tener lugar la modificación o conversión superficial. Se forma una capa de un material de óxido metálico hidratado que puede incluir algún fosfato anodizando en un electrolito adecuado, de manera que la fase resultante se expande fuera de la superficie del metal. Las especies de metal biocida, por ejemplo iones, pueden entonces absorberse o adsorberse en la matriz de óxido y/o fosfato en una etapa posterior tratando la superficie metálica anodizada con una solución acuosa de sal. Las especies de metal biocida pueden estar en forma de iones, por ejemplo iones plata (o Cu^{++}), y estos iones pueden entonces absorberse/adsorberse por intercambio iónico en la matriz de óxido y/o fosfato, o una mezcla de las mismas. Podrían absorberse cationes de paladio, platino o incluso rutenio de un modo similar. Si se desea, iones plata, platino o paladio depositados podrían entonces convertirse en metal, o convertirse iones rutenio depositados en RuO_2 insoluble, dentro del recubrimiento de la superficie de óxido o fosfato, realizándose esta reacción químicamente o electroquímicamente o por luz.

La invención se describe adicionalmente con referencia a las figuras adjuntas y con referencia a una realización de la invención que se da a modo de un ejemplo no limitante solo.

Figura 1: muestra una representación en diagrama de los voltajes y corrientes usados durante el recubrimiento superficial según una realización de la invención;

Figura 2: muestra el uso de inversión de la corriente usando diferentes tipos de ácidos durante el proceso de pasivación;

Figura 3: muestra una vista en sección en diagrama a través de parte de la superficie de un objeto de metal según la invención.

Figura 4: muestra una comparación de carga de plata en picaduras en tres muestras, con y sin el uso de una tensión negativa.

La Figura 1 ilustra niveles de corriente y tensión típicos usados en el anodizado de un objeto de metal de titanio. La tensión se muestra como una línea continua y la corriente como una línea discontinua. El gráfico muestra la corriente (Amp) y la tensión (V) aplicadas con el tiempo (t). La tensión (no mostrada a escala) aumenta, por ejemplo, a 100 V y en esta etapa se produce la pasivación (mostrada como P) de la superficie del metal, que produce un material que está integrado con el sustrato de metal titanio. Durante la aplicación inicial de tensión, el potencial normalmente se controla usando un limitador de corriente que podría estar en el intervalo de 2,5-10 mA/cm^2 , pero pueden usarse niveles mayores. Durante el periodo limitado de corriente, el potencial aplicado suministrado de la fuente de alimentación aumenta gradualmente a medida que crece el espesor de la película de óxido. La tensión se aumenta a un límite predeterminado, que se selecciona según las propiedades requeridas para el material superficial del metal. Cuando se alcanza el límite de tensión, por ejemplo a 100 V, la corriente disminuye de nuevo a un nivel bajo, por ejemplo, inferior a 1 mA/cm^2 y esta disminución en el nivel de corriente indica que se ha producido la pasivación. Una vez se produce la pasivación, la tensión se mantiene para permitir la ingeniería superficial de la superficie metálica pasivada (mostrada como SE) y se forman picaduras en la superficie. El nivel de tensión y el tiempo seleccionado para aplicar la tensión pueden elegirse según la cobertura y dimensiones de las picaduras requeridas para la superficie. Esta pasivación e ingeniería superficial de la superficie metálica se muestran como etapa (x). Una vez se completa la pasivación y la producción de picaduras a un formato requerido, el objeto de metal se somete a una inversión de tensión (mostrada como VR) que produce una corriente negativa observada. La aplicación de esta tensión negativa se produce en la etapa (y) como se muestra. La tensión seleccionada y la longitud de tiempo que la tensión se aplica pueden alterar la carga de la superficie metálica con material iónico que puede producir un efecto biocida.

La Figura 2 muestra trazos de los cambios en los niveles de tensión y corriente con el tiempo si se usa una solución de electrolito de ácido sulfúrico (0,1 M) o fosfórico (2,1 M) en la que el material metálico se dispone para la anodización. Como puede apreciarse, el trazo producido con el tiempo para cada proceso sigue una forma similar.

- 5 Como se muestra en la Figura 3, el objeto de metal se usa para un implante, pero también puede usarse el mismo proceso para producir joyería o también puede usarse para producir dispositivos o instrumentos médicos.

10 El implante 30 se limpia primero. El proceso de limpieza puede ser por limpieza ultrasónica usando primero acetona como fase líquida (u otro disolvente desengrasante), luego aclararse con acetona nueva (u otro disolvente) y seguido de agua desionizada o cualquier otra solución de aclarado adecuada. El material metálico puede entonces limpiarse en una solución acuosa 1 M de hidróxido sódico (u otro limpiador alcalino) y a continuación aclararse en agua desionizada. El material metálico limpio resultante se anodiza entonces en contacto con una solución acuosa de ácido fosfórico. La concentración del ácido fosfórico está preferentemente en un intervalo de 0,5-5 M, más normalmente de 1 a 3 M, por ejemplo 2 M (o aproximadamente el 20 por ciento en peso de solución). El implante se anodiza usando una tensión en el intervalo de 15 a 150 V, más normalmente 50 a 150 V, por ejemplo, 100 V. La concentración de la solución de anodizado es 0,01 M a 5 M, normalmente 0,1 M a 3 M y en particular 2 M y la tensión usada es 15-200 V, pero normalmente está en el intervalo de 30 V a 150 V, por ejemplo, 35 V. Tales intervalos puede también aplicarse a joyería.

20 La tensión se mantiene preferentemente hasta que se obtiene un crecimiento deseado de picaduras o regiones picadas a través de la capa superficial anodizada en el sustrato. Preferentemente, se monitoriza la densidad de corriente a través de la superficie durante el anodizado. Un límite de densidad de corriente adecuado durante el periodo de crecimiento de película inicial normalmente es aproximadamente 5 mA/cm^2 , aumentando la tensión a un valor constante máximo para producir una superficie bien anodizada sobre el implante. El potencial puede aplicarse en una única etapa a su máximo valor o puede aplicarse en las etapas, por ejemplo, de 30 V a 80 V a 100 V. Alternativamente, el potencial puede aplicarse aumentando linealmente a su valor máximo a una tasa controlada de 0,1-10 V/s, preferentemente 0,5-5 V/s, idealmente 1-2 V/s. El grado deseado de anodizado se obtiene normalmente después de haberse pasado una carga de 2 a 5 culombios/cm² de área superficial del implante. Preferentemente, el proceso de anodizado se lleva a cabo durante un periodo de 1 a 6 horas, por ejemplo, de 2 a 4 horas. Una carga adecuada sería aproximadamente $3,5 \text{ culombios/cm}^2$.

30 La superficie del implante así anodizado basado en titanio comprende una capa dura 34 que comprende un óxido de titanio, y picaduras o regiones picadas 36. Se cree que las picaduras y/o regiones picadas 36 contienen óxido de titanio y también podrían contener un compuesto de titanio soluble. Las picaduras normalmente tienen profundidades de hasta 2 a 3 μm que penetran a través de la capa pasiva de 0,14 μm (a 100 V) en el sustrato y tienen diámetros de hasta 5 μm . Las picaduras pueden ocupar del 5 al 20 % del área superficial, aunque preferentemente por debajo del 10 %. Sin embargo, dependiendo de la tensión aplicada y la longitud de tiempo de tratamiento, puede haber un intervalo de profundidades y diámetros para las picaduras, por ejemplo, las profundidades pueden oscilar de 1 a 5 μm , más normalmente 1 a 4 μm , y los diámetros pueden estar en cualquier parte entre 0,1 y 20, más normalmente 1 a 10 μm , o 1 a 5 μm , y estos intervalos pueden variar a través de la superficie del implante.

45 Después de la etapa de anodizado descrita anteriormente, se aplica una tensión a través de la solución de anodizado en el sentido inverso en comparación con la tensión (y, por tanto, el flujo de corriente) durante la etapa de anodizado. Es decir, al implante se le da una polaridad negativa. Durante el tratamiento con (por ejemplo) una solución acuosa 2,0 M de ácido fosfórico, la tensión de "sentido inverso" (es decir, invertido con respecto a la tensión (y flujo de corriente) durante la etapa de anodizado) se aplica con una tensión en el intervalo de -0,2 a -0,7 V, por ejemplo, -0,3 a -0,6 V, más específicamente -0,40 a -0,55 V, y se ejemplifica por aproximadamente -0,45 V (como se mide con respecto a un electrodo de referencia estándar de Ag/AgCl), para garantizar que el disolvente, agua, no se electrolice, pero que sea capaz de tener lugar un proceso de reducción. Se cree que durante el periodo de tensión invertido ciertas especies de titanio se reducen electroquímicamente dentro de las picaduras a especies de óxido de titanio hidratadas de alta área superficial, baja solubilidad. Las últimas tienen una solubilidad relativamente baja al pH del electrolito dentro del intervalo 0,5-2, y se cree que, como resultado, las picaduras formadas en el metal del sustrato a través de la capa superficial anodizada se llenarán con este medio inorgánico de alta área superficial. A medida que se aplica la tensión invertida, la corriente a través del implante disminuye desde un valor inicialmente alto, y con el tiempo cae a cero o sustancialmente cero. Se cree que la disminución en la corriente es debida al agotamiento de las especies de titanio reducibles que producen la formación de la especie de titanio hidratada de baja solubilidad en las picaduras. La reducción sustancialmente completa a la titanio hidratada normalmente se obtiene después de una carga catódica en el intervalo de 0,005 a 0,2 culombios/cm², por ejemplo, en el intervalo de 0,01 a 0,05 culombios/cm². Cuando la corriente invertida ha disminuido suficientemente, por ejemplo, a menos del 60 % y deseablemente a menos del 20 % del valor pico, preferentemente a cero o aproximadamente, se detiene el potencial invertido. La disminución en la parte de corriente invertida del procedimiento puede durar de 60 a 180 s. El proceso de anodizado global se efectúa satisfactoriamente en un periodo de tiempo en el intervalo 1 a 5 horas, por ejemplo, de 2 a 4 horas, normalmente 2,5 a 3,5 horas, por ejemplo, 3,0 horas o aproximadamente.

65

También es posible que esta etapa de inversión de potencial tenga lugar en una solución de electrolito de anodización que contiene disueltas sales de peroxititanilo sintetizadas químicamente (por ejemplo, disolviendo $Ti(OH)_4$ en una solución ácida de electrolito que contiene peróxido de hidrógeno). (Puede llevarse a cabo un proceso equivalente usando un electrolito alcalino). No tendrá lugar reacción de reducción en la superficie externa pasivada del artículo anodizado debido a las propiedades semiconductoras de esta película, aunque las picaduras electroactivas manipuladas a través de esta película son capaces de permitir el proceso de electrorreducción localmente dentro de la picadura. Para sustratos metálicos - especialmente aquellos materiales no basados en titanio, por ejemplo, Nb, Ta, Zr y sus aleaciones - esto puede ser un método útil de introducción del medio de adsorbente de titania hidratada en la superficie, antes de la posterior adsorción de biocida. El adsorbente puede basarse en el metal del que va a prepararse el implante, por ejemplo, circonio, pero para rentabilidad, la titania se usa como preferencia.

El proceso de anodizado forma una superficie dura que puede tener diferentes aspectos coloreados debido a efectos de interferencia óptica. Durante las etapas iniciales de anodizado, el color de la superficie varía de dorado a púrpura, azul, a incoloro, verde, amarillo, naranja y finalmente rojo/púrpura. El anodizado a 100 V produce un espesor de película de aproximadamente 140 nm. Cambiar la tensión puede alterar el grado de anodizado y, por tanto, el espesor de la superficie dura, que a su vez influye en el color formado. Diferentes voltajes alteran el color producido, por ejemplo, en ácido fosfórico 2,0 M, aproximadamente 20 V, hasta 35 V producirá un color azul sobre el metal, por ejemplo, un implante o joyería. Teniendo artículos coloreados diferentes no solo se proporcionan diferentes efectos estéticos, sino que también se permite que artículos tales como implantes se identifiquen, por ejemplo, un implante para un fin o de un fabricante puede estar codificado por el color de manera que si tiene que extraerse o sustituirse, un médico pueda identificar que ese implante es de un cierto tipo y pueda entonces sustituirlo con otro implante del mismo tipo. En el caso de joyería, diferentes colores proporcionan diferentes grados de atractivo y esto es particularmente aplicable a joyería basada en titanio.

Una vez se forman poros/picaduras en la superficie del metal, la ingeniería superficial de la superficie metálica también puede emplearse para aumentar la carga de iones biocidas en las picaduras en el metal. Una vez se forman las picaduras, puede haber ingeniería superficial durante la etapa (b) en la que se aplica un posterior tensión elevada al metal o su aleación, por ejemplo 75 V en el caso de titanio, y esta aplicación de tensión produce la rotura de la superficie en áreas en las que hay defectos en la superficie o en las que hay áreas locales de pequeñas picaduras. La alta tensión hace que las picaduras/defectos existentes en la superficie crezcan ensanchándose en diámetro y profundidad debido al hecho de que las paredes de las picaduras siguen electroactivas. El aumento de la tensión de nuevo, por ejemplo superior a 35 V y hasta 75 V, produce algún grado de pasivación de las paredes de las picaduras de forma que cualquier actividad electrolítica posterior pueda concentrarse en el fondo de la picadura, previniendo que cualquier material iónico depositado en la picadura sobresalga por encima de la superficie anodizada.

Cuando se han completado las etapas de anodizado y la etapa de reducción (y cualquier proceso de ingeniería superficial como se trata anteriormente), la superficie del implante anodizado se aclara con agua desionizada para eliminar residuos de ácido fosfórico y otros materiales solubles. El implante así limpiado se sumerge a continuación en una solución que comprende el material biocida, que es plata en este ejemplo. La solución es una solución acuosa de nitrato de plata que tiene una concentración de plata en el intervalo de 0,001 a 10 M, por ejemplo 0,01 a 1,0 M, por ejemplo, 0,1 M o aproximadamente.

El implante tratado puede tener un contenido de plata de 0,5 a 40 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ o más normalmente de 2-20 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. La plata está inicialmente presente principalmente en forma iónica, pero puede convertirse al menos parcialmente en agrupaciones atómicas de metal disperso dentro de la matriz de adsorción de titania hidratada como resultado de la fotorreducción. Normalmente, se adsorben $\sim 0,3\text{-}1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ sobre la capa pasiva externa, almacenándose el resto dentro de las picaduras rellenas de titania hidratada.

La Figura 4 muestra una gráfica para 6 muestras en las que se aplica una tensión reducida y éstas se muestran como R1, R2 y R5. También hay tres muestras en las que no se aplica tensión reducida NR3, NR4 y NR6.

Se anodizaron discos de titanio en 2,1 M de H_3PO_4 a una tensión inicial de 100 V con un límite de corriente de 5 mA/cm^2 a 20 °C. La tensión se redujo entonces a -0,45 V (pueden usarse niveles de entre -0,05V y -1,0V, más normalmente -0,1 V y -0,60 V). Esta etapa se omitió para las muestras "NR". El proceso de carga de plata implicó disponer el metal en nitrato de plata 0,1 M durante 1 h. La carga de plata (SL) se muestra como $\mu\text{g}/\text{cm}^2$, que se refiere al área geométrica. Como puede apreciarse, la carga de las picaduras en las que hay reducción de tensión muestra un nivel significativamente mejorado de carga cuando no se aplica reducción de tensión. El aumento en la carga puede ser de hasta un factor de dos.

Se cree que durante la anodización se genera localmente TiO_2^{2+} como la sal de fosfato mediante la solución de titanio bajo las condiciones anódicas en las picaduras. En la inversión posterior, esto se reducirá a $Ti(OH)_4$ (titania hidratada), que es esencialmente insoluble en el electrolito por encima de un pH de aproximadamente 0,5, y así este material se retiene en la picadura/poro como un sólido. La titania hidratada es un medio de intercambio iónico inorgánico que puede saturarse con cationes tales como cationes plata cuando se pone en contacto con solución de

nitrate de plata, AgNO_3 , y esto produce un elevado nivel de plata. La titanina hidratada también es conocida por ser un catalizador para la fotorreducción de cationes plata a las especies metálicas, que puede producir la conversión de algo de la plata iónica adsorbida en plata metálica dispersa dentro de la matriz de adsorbente.

5 Se cree que durante la exposición a líquidos corporales hay una lenta filtración de especie plata de la capa anodizada, de manera que se inhibe el crecimiento de microorganismos tales como bacterias, levaduras u hongos en la vecindad del objeto de metal. Se cree que la filtración se efectúa por intercambio iónico de plata sobre el objeto de metal con sodio en los líquidos corporales que se ponen en contacto con el objeto de metal. Pueden producirse otros mecanismos tales como la oxidación de la plata metálica a especies iónicas por medio de los niveles de
10 oxígeno localizados para hacer que los iones plata liberados puedan continuar destruyendo o suprimiendo el crecimiento de los microorganismos o la formación de biopelícula.

El método de la invención descrito anteriormente en este documento puede emplearse para la preparación de una gama de objetos metálicos que implican el tratamiento con un electrolito anodizante. En particular, la invención tiene
15 aplicaciones para artículos metálicos que están formados de titanio o que son aleaciones de titanio, y aquellos de circonio, niobio, tántalo o sus aleaciones.

La plata incorporada en la superficie por el método de la invención está en una concentración más coherente que la previamente obtenida por métodos conocidos y así las propiedades biocidas de los novedosos implantes según la
20 invención se potencian en comparación con los implantes previos. Por ejemplo, para nueve implantes de muestra preparados bajo condiciones idénticas según la presente invención, se obtuvo una carga de plata media de $9,8 \mu\text{g}$ de Ag/cm^2 . La relación de la desviación estándar de valores a esta media fue solo del 6 %, demostrando una diseminación muy estrecha de la carga de plata obtenida por el método de la presente invención. Esta alta coherencia de carga de metal biocida es altamente deseable para implantes. El método según la presente invención
25 confiere una mejora considerable en la consistencia de la carga de plata y una mayor carga de plata con respecto a los métodos conocidos.

Debe entenderse que referencias en el presente documento a plata como metal biocida también se aplican a otros metales biocidas, tales como cobre, oro, platino, paladio o mezclas de los mismos, tanto solos como en combinación
30 con otro(s) metal(es) biocida(s).

También se prevé que un material promotor de hueso pueda recubrirse sobre el implante de metal una vez se ha introducido el material biocida, tal como hidroxiapatita.

Aunque se tratan realizaciones individuales de la invención, debe entenderse que combinaciones de realizaciones
35 individuales entran dentro del alcance de la invención como se reivindica y describe.

REIVINDICACIONES

1. Un método de tratamiento de un objeto de metal para formar sobre el mismo una capa superficial que está integrada en el objeto de metal, y que incluye un material biocida, comprendiendo el método:
- 5 (a) sumergir el objeto de metal, que es para proporcionar un sustrato para la capa superficial, en un electrolito anodizante que contiene un disolvente, y pasivar el objeto de metal para formar una capa superficial integrada anodizada sobre el objeto de metal aplicando un potencial positivo;
- 10 (b) continuar con la aplicación de un potencial positivo para producir picaduras a través de la superficie integrada y en el sustrato;
- 15 (c) producir un óxido metálico hidratado o fosfato (i) tanto aplicando una tensión negativa al objeto de metal que se ha anodizado durante las etapas (a y b), mientras que está en contacto con el electrolito anodizante, como (ii) poniendo en contacto el objeto de metal que se ha anodizado durante las etapas (a y b) con una solución de electrolito que contiene una sal de titanio soluble reducible o el metal del sustrato y aplicar una tensión negativa;
- (d) eliminar o separar el objeto de metal anodizado resultante de la etapa (c) del electrolito anodizante o la solución de electrolito, y poner en contacto el objeto de metal anodizado con una solución que contiene un material biocida para incorporar dicho material biocida en la capa superficial; en el que:
- 20 - el objeto de metal comprende titanio, niobio, tántalo, circonio y/o una aleación de los mismos; y
- el material biocida comprende un metal biocida.
2. El método de la reivindicación 1, en el que el potencial aplicado en la etapa (b) es un potencial diferente al aplicado durante la pasivación de la etapa (a).
- 25 3. El método de la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la solución de electrolito de la etapa (c)(ii) contiene un complejo catiónico de peroxi de un metal de los grupos IVa, Va y VIa de la tabla periódica.
- 30 4. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la magnitud de la tensión negativa se mantiene o regula de manera que sea insuficiente para producir la electrólisis del disolvente, pero suficiente para reducir una especie electroactiva en las picaduras.
5. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que el material biocida comprende plata.
- 35 6. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el objeto de metal comprende titanio o una aleación del mismo.
7. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que el electrolito anodizante es ácido fosfórico a una concentración en el intervalo de 1,0 a 3,0 molar.
- 40 8. El método de la reivindicación 7, en el que la tensión negativa tiene una magnitud en un intervalo de -0,2 a -0,7 voltios con respecto a un electrodo de referencia de Ag/AgCl para una concentración de ácido fosfórico de sustancialmente 2,0 molar.
- 45 9. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, en el que la tensión negativa se aplica al objeto de metal al menos hasta que la corriente a través del objeto disminuya a un valor no superior al 20 % de su valor inicial.
10. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 9, en el que el objeto de metal anodizado se trata con un disolvente para eliminar el electrolito y los cationes solubles antes de ponerlo en contacto con la solución que contiene el material biocida.
- 50 11. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el anodizado se realiza con una tensión que aumenta a una tasa en el intervalo 0,1 a 10 V por segundo.
- 55 12. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, en el que la cantidad de carga empleada para el anodizado está en el intervalo de 1 a 10 culombios/cm².
13. El método según una de las reivindicaciones 1 a 12, en el que la tensión positiva en la etapa (a) se selecciona en el intervalo de 15 a 200 voltios.
- 60 14. El método de una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, en el que el anodizado se realiza en presencia de un electrolito, y el movimiento y circulación del electrolito con respecto a la superficie del objeto de metal se inhibe o suprime, al menos durante la fase de crecimiento de picaduras de la etapa (b).
- 65 15. Un implante médico o dispositivo médico o un artículo de joyería producido por un método según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14.

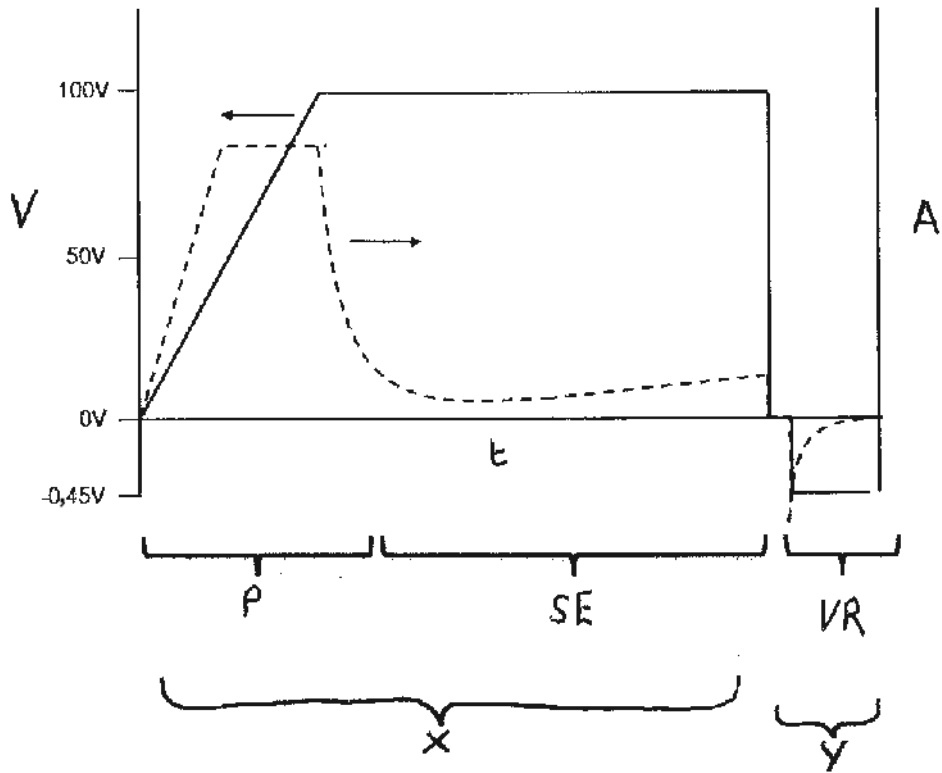


Figura 1

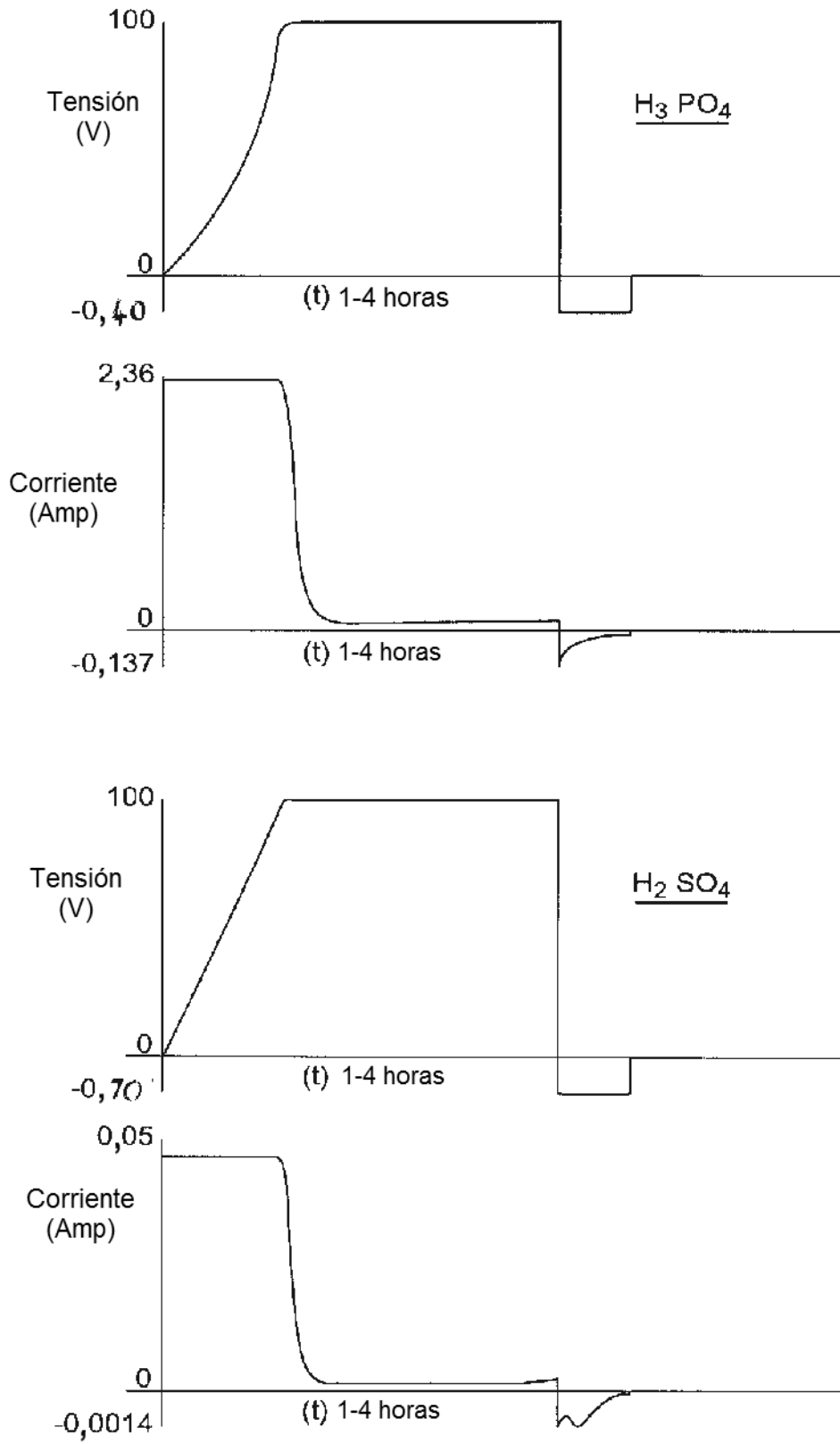


Figura 2

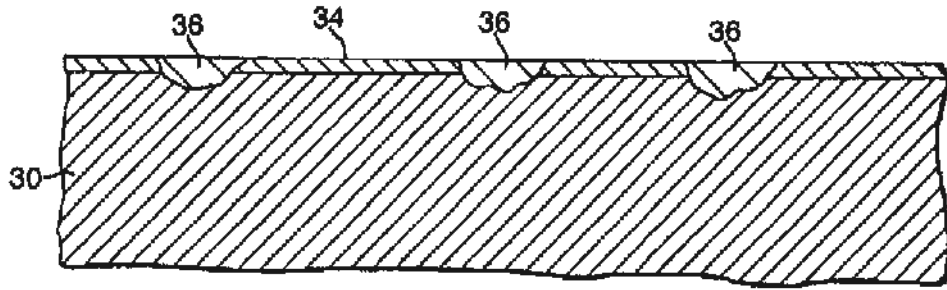


Figura 3

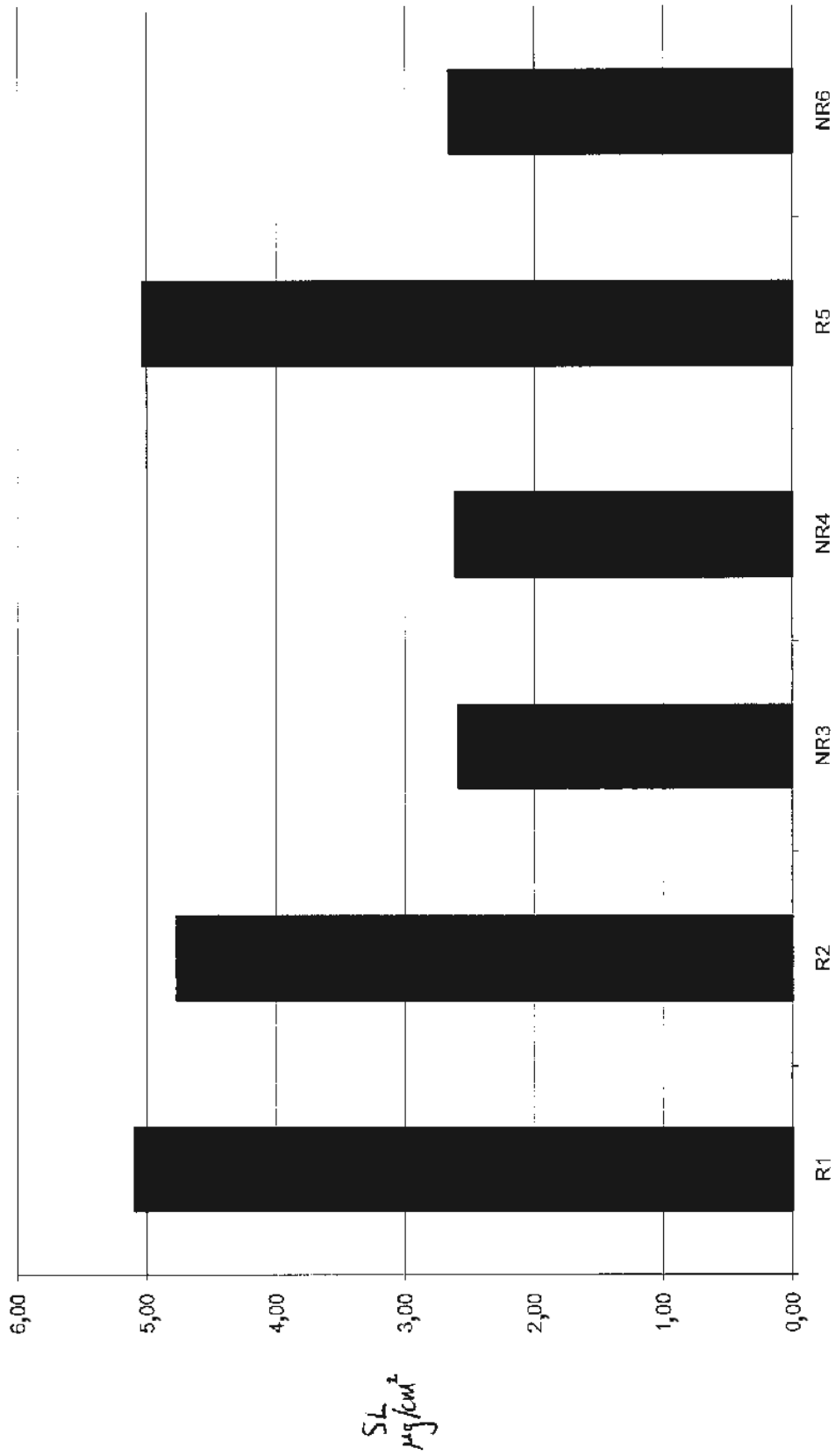


Figura 4