

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 789 355**

51 Int. Cl.:

C23C 18/18	(2006.01)
C22C 14/00	(2006.01)
C08J 7/12	(2006.01)
C08F 2/48	(2006.01)
C08F 12/30	(2006.01)
B32B 27/30	(2006.01)
B32B 15/082	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 27/04	(2006.01)
C08J 7/04	(2010.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.08.2016 PCT/EP2016/068909**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **16.02.2017 WO17025519**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.08.2016 E 16750805 (0)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.03.2020 EP 3331579**

54 Título: **Procedimiento de injerto de polímeros bioactivos sobre unos materiales metálicos**

30 Prioridad:

07.08.2015 FR 1557621

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

26.10.2020

73 Titular/es:

UNIV PARIS XIII PARIS-NORD VILLETANEUSE (50.0%)
99 av Jean-Baptiste Clément
93430 Villetaneuse, FR y
CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE (CNRS) (50.0%)

72 Inventor/es:

MIGONNEY, VÉRONIQUE;
BAUMANN, JEAN-SÉBASTIEN;
FALENTIN-DAUDRE, CÉLINE y
CHOURFA, HAMZA

74 Agente/Representante:

CURELL SUÑOL, S.L.P.

ES 2 789 355 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

Procedimiento de injerto de polímeros bioactivos sobre unos materiales metálicos

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a un procedimiento de injerto de polímeros sobre un material metálico, a los materiales metálicos injertados susceptibles de ser obtenidos mediante este procedimiento y a unas aplicaciones de estos últimos. Más específicamente, la invención se refiere a un procedimiento de injerto directo de polímeros en la superficie de materiales metálicos.

Antecedentes tecnológicos

La implantación de una prótesis articular o dental en un sitio óseo genera una cascada de reacciones tejidos/implantes llamada "respuesta del hospedante" que, si está controlada, permite llegar *in fine* a la "osteointegración del implante", proceso que lleva en particular a la integración de la prótesis en el tejido óseo gracias a un contacto íntimo tejido óseo/prótesis y a una minimización del grosor de los tejidos fibrosos en la interfaz. En el caso contrario, estas reacciones pueden conducir a una nueva intervención quirúrgica, incluso a la retirada de la prótesis.

En efecto, el material implantado se considera como un "cuerpo extraño" por el sistema vivo, lo cual inicia una respuesta inflamatoria, que puede conducir a una encapsulación fibrosa, y así, al rechazo del implante. Además, cuando se produce un tejido "fibro-inflamatorio" alrededor del implante (tejido que no tiene ni las actividades biológicas, ni las características mecánicas del tejido óseo), la probabilidad de un despegado aséptico (desolidarización del implante) o de una infección del sitio de la implantación se encuentra incrementada.

El material protético aparece en efecto como un soporte privilegiado para la adhesión y la colonización por bacterias (eventualmente por la formación de una "biopelícula" bacteriana que resiste en particular a los antibióticos), etapa iniciadora de una infección que puede conducir a una septicemia, a una endocarditis o a una osteomielitis, en particular en el caso de infecciones con estafilococos.

El proceso de osteointegración puede así ser afectado por la técnica quirúrgica y la presencia de gérmenes cuando tiene lugar la implantación, pero también en gran parte por las propiedades fisicoquímicas del material, tales como la topografía de superficie, su rugosidad, o su composición química.

Para mejorar la osteointegración de los implantes, en particular metálicos, los revestimientos de "hidroxiapatita" se utilizan todavía en la actualidad, ya que permiten un buen anclaje óseo ofreciendo al mismo tiempo buenos rendimientos mecánicos en un tiempo relativamente corto.

Por otro lado, se han desarrollado unos materiales protéticos prometedores, metálicos o poliméricos, cuya superficie está modificada por injerto de "polímeros bioactivos", destinados a mejorar la biointegración (en particular por disminución de la respuesta inflamatoria).

Se han descrito varios procedimientos para la preparación de estos materiales, procedimientos que se pueden clasificar en dos categorías: los procedimientos por injerto "indirecto" del polímero bioactivo, y los procedimientos por injerto "directo".

En el sentido de la presente invención, un "procedimiento de injerto indirecto" incluye una primera etapa de funcionalización de la superficie del material metálico con la ayuda de una molécula de bajo peso molecular, que sirve de punto de anclaje para injertar el polímero bioactivo, estando el polímero o bien preformado, o bien formado *in situ* por polimerización en una etapa subsiguiente. A título de ejemplo de injerto indirecto, se puede citar en particular el procedimiento descrito en el artículo de Li *et al.* (Langmuir 2011, 27(8), 4848-4856). El procedimiento divulgado en este documento hace intervenir una primera etapa de injerto por reacción radicalaria de un compuesto olefínico (preferentemente el TMG-C10) con una iniciación por irradiación UV de una duración superior a 2h30. Sin embargo, estos compuestos no sufren ninguna reacción de polimerización. Son bifuncionales, y su segundo grupo funcional sirve de punto de anclaje para injertar el polímero propiamente dicho. Así, el compuesto olefínico (o acoplador), una vez injertado, sirve de punto de anclaje en un procedimiento de injerto "indirecto" en el que el polímero como tal es introducido a continuación a través del segundo grupo funcional.

Por oposición, un "procedimiento de injerto directo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un procedimiento en el que el polímero es injertado directamente en la superficie del material metálico, sin molécula intermedia que sirva de punto de anclaje para unirse al polímero. En otras palabras, en un material obtenido mediante un procedimiento de injerto directo, no existe ninguna molécula intermedia entre la superficie del material y el polímero bioactivo injertado. Dicho procedimiento es en particular más económico, más rápido y más eficaz que un procedimiento de injerto indirecto. A título de ejemplo, se puede citar el procedimiento descrito en el documento WO 2007/141460. Éste comprende las etapas siguientes:

- unas especies activas donantes de radicales libres son generadas en la superficie del material protético; y
- el material protético sobre el cual se han generado unas especies activas es puesto en presencia de por lo menos un monómero portador de una función que permite una polimerización radicalaria, permitiendo su polimerización radicalaria, en ausencia de oxígeno, la formación de un polímero bioactivo.

Dicho procedimiento permite en particular producir unos materiales protéticos que comprenden una tasa de injerto particularmente elevada, comprendida entre 3 y 10 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. Sin embargo, el procedimiento del documento WO 2007/141460, que recurre a una etapa de cebado térmico de la polimerización radicalaria, es particularmente largo: tiempo total de realización de aproximadamente 14-15h (véase en particular el ejemplo 1.4 del documento WO 2007/141460).

Existe por lo tanto una necesidad de un procedimiento que permita obtener unos materiales metálicos con una tasa de injerto de polímeros elevada (en particular superior a 1,5 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$) en un tiempo razonable, por ejemplo inferior a 2h30.

Resumen de la invención

Los inventores han puesto a punto así un procedimiento de injerto de polímeros sobre un material metálico que conduce a unas tasas de injerto elevadas, disminuyendo al mismo tiempo de manera espectacular (factor superior a 10) la duración global de realización del procedimiento según el documento WO 2007/141460.

Más particularmente, los inventores han reducido la duración necesaria para efectuar la etapa de polimerización radicalaria recurriendo a una etapa de cebado por irradiación UV, en particular con una gama de potencia de irradiación específica. La invención se refiere a un procedimiento de injerto como se describe en las reivindicaciones.

Definiciones

Salvo que se indique lo contrario, en la presente descripción, los índices m, n, p, q, son unos números enteros.

Por "material metálico" se entiende, en el sentido de la presente invención, un material esencialmente constituido por metal o por un material cuya superficie está esencialmente constituida por metal. Cuando el material no está esencialmente constituido por metal, el grosor de la superficie esencialmente constituida por metal es preferentemente superior a 1 μm , de manera más preferida superior a 10 μm .

Por "aleación" se entiende, en el sentido de la presente invención, un material constituido por una combinación de un elemento metálico con uno o varios elementos químicos diferentes. Preferentemente, todos los elementos químicos que constituyen la aleación son unos metales. Por ejemplo, la aleación de titanio según la invención puede ser una combinación de titanio con vanadio y aluminio (por ejemplo TA6V4Al que comprende 6% de vanadio y 4% de aluminio). Una aleación puede comprender un metal en combinación con un elemento químico que representa hasta el 45% en masa de la aleación. Por ejemplo, una aleación Ti-25Nb-3Fe comprende hasta 25% de niobio y 3% de hierro y una aleación Ti-24.8Nb-40.7Zr comprende hasta el 24,8% de niobio y 40,7% de circonio. Una aleación puede ser la combinación de numerosos elementos metálicos como, por ejemplo, la Ti-10,1Ta-1,7Nb-1,6Zr que es una combinación de 4 elementos diferentes.

Por "material esencialmente constituido por X" se entiende en el sentido de la presente invención, un material que comprende únicamente X, pudiendo ser X un elemento metálico o una aleación, y eventualmente unas trazas de otros constituyentes. Así, un material esencialmente constituido por X comprende por lo menos el 95% en peso, preferentemente por lo menos el 97% en peso de X, eventualmente en combinación con el oxígeno, con respecto al peso total del material. En efecto, se entiende que un material metálico puede comprender una capa de oxidación nativa en superficie. Así, un material metálico esencialmente constituido por X comprende como máximo 5%, preferentemente como máximo 3%, en peso de un elemento diferente del oxígeno y de X, con respecto al peso total del material.

Por "material protético" se entiende en el sentido de la presente invención un material utilizable en la fabricación de un implante médico tal como una prótesis, en particular una prótesis de cadera o un implante dental. Preferentemente, el material protético según la invención está esencialmente constituido por metal.

Por "compuesto puro" se entiende, en el sentido de la presente invención, que el compuesto presenta una pureza del 100%. Por "compuesto esencialmente puro" se entiende, en el sentido de la presente invención, que el compuesto se utiliza tal cual, sin ser mezclado con otro compuesto, y en particular no está puesto en solución. Un compuesto "esencialmente puro" puede contener no obstante hasta el 5% en peso (preferentemente menos del 3%) de impurezas con respecto al peso total del compuesto. Así, un monómero tal como el ácido acrílico de grado técnico comercial es un compuesto esencialmente puro.

Por "polímero bioactivo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un polímero que permite mejorar la osteointegración del material metálico, preferentemente protético, sobre el cual está injertado. Preferentemente, un polímero bioactivo es capaz en particular de orientar las respuestas celulares eucariotas y/o procariotas en el sitio de integración del implante protético fabricado a partir de un material metálico susceptible de ser obtenido según el procedimiento de la presente invención, y prevenir el desarrollo de una infección. Dicho polímero comprende preferentemente unos grupos iónicos. De manera más preferida, el polímero bioactivo comprende unos grupos fosfonatos, carboxilatos y/o sulfonatos.

El ángulo de contacto de un material se mide según unos métodos bien conocidos por el experto en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar un método de medición del ángulo de contacto a partir de una gota de agua depositada en la superficie del material (material metálico oxidado o material metálico injertado) a través del aparato KRUSS: DSA100 que permite conocer las modificaciones del carácter hidrófilo o hidrófobo de la superficie.

En el sentido de la presente invención, una olefina es un monómero que comprende por lo menos una insaturación carbono-carbono (doble enlace carbono-carbono C=C o triple enlace C≡C) no aromática, preferentemente un doble enlace. Por monómeros que presentan por lo menos una insaturación carbono-carbono no aromática, se entiende según la invención unos monómeros que presentan uno o dos, preferentemente un doble o triple enlace, ventajosamente un doble enlace, y más particularmente el motivo CH₂=CH-.

En la presente descripción, el acrónimo "UV" es sinónimo de ultravioleta. Así, cuando se habla de "irradiación UV" se entiende "irradiación con ultravioletas". Por "polimerización radicalaria" se entiende una polimerización en cadena que hace intervenir como especie activa unos radicales. Comprende una etapa de cebado, de propagación, de terminación, y eventualmente de transferencia de cadena.

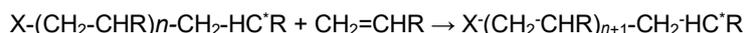
La etapa de cebado consiste en la formación de un radical procedente del cebador sobre la primera unidad monomérica (en este ejemplo, un monómero olefínico):



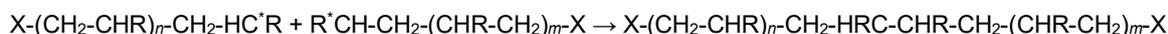
Dicha etapa de cebado se puede efectuar ventajosamente sin calentamiento térmico adicional a la irradiación UV.

La propagación es la principal etapa de la polimerización radicalaria. Es durante esta etapa cuando se forma la cadena polimérica a partir de la superficie metálica por adiciones sucesivas de unidades monoméricas sobre la cadena en crecimiento.

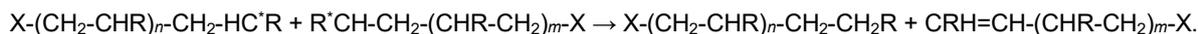
El número de ocurrencias de la reacción de propagación gobierna el grado de polimerización en número de la cadena formada y por lo tanto la masa molar del polímero formado.



Las reacciones de terminación son de varios tipos. La terminación puede resultar de la adición sobre la cadena en crecimiento de una molécula de cebador, de disolvente, de una impureza presente en el medio, etc. Otras reacciones de terminación, la recombinación y la dismutación, emplean dos cadenas en crecimiento. En una reacción de recombinación, dos cadenas forman de nuevo una unión covalente:



En una reacción de dismutación, dos cadenas dan lugar a una reacción de transferencia de hidrógeno, seguida de una recombinación. El resultado global puede escribirse:



La proporción relativa de estos modos de terminación depende esencialmente del tipo de monómero empleado, de la accesibilidad de los sitios radicalarios, es decir del espacio ocupado estérico de los sitios activos.

La tasa de injerto del polímero (preferentemente bioactivo) del material metálico injertado se expresa en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. Se mide por ejemplo con la ayuda de una dosificación colorimétrica con azul de toluidina, cuando el polímero comprende unos grupos sulfonatos, carboxilatos o fosfonatos.

En el sentido de la presente invención, se entiende por "ácido" un ácido orgánico o mineral cuyo pKa en el agua es inferior a 3.

Por "alquilo de C₁-C₁₀" se entiende en el sentido de la presente invención una cadena hidrocarbonada saturada

de 1 a 10 átomos de carbono, lineal o ramificada. A título de ejemplo de alquilo de C_1-C_{10} , se puede citar en particular el metilo, el etilo, el propilo, el n-butilo, el s-butilo, el terc-butilo, el pentilo, el isopentilo, el n-hexilo. Preferentemente, el alquilo de C_1-C_{10} es un alquilo de C_1-C_4 . El metilo y el etilo son particularmente preferidos.

5 Por "heteroarilo" se entiende, en el sentido de la presente invención, un grupo aromático que comprende 5 a 10 átomos cíclicos de los cuales uno o varios heteroátomos, ventajosamente 1 a 4 y más ventajosamente 1 o 2, tales como, por ejemplo, unos átomos de azufre, nitrógeno u oxígeno, siendo los otros átomos cíclicos unos átomos de carbono. Unos ejemplos de grupos heteroarilo son los grupos furilo, tienilo, pirrolilo, piridinilo, pirimidinilo, pirazolilo, imidazolilo, triazolilo, tetrazolilo o también indilo.

10 En el sentido de la presente invención, se entiende por "oxidación controlada" una etapa de oxidación que permite generar específicamente unas funciones hidroperóxidos -OOH en la superficie del material metálico. Así, la oxidación controlada según la invención permite obtener un resultado diferente de la oxidación no controlada que podría sufrir el material metálico que conduce a una capa de oxidación natural, que está constituida esencialmente por funciones OH cuya distribución y densidad no son homogéneas sobre la superficie del material metálico.

15 En el sentido de la presente invención, se entiende por "ausencia de O_2 " una tasa de O_2 inferior al 1% en volumen, de manera preferida inferior al 0,5% en volumen con respecto al volumen total del gas considerado.

20 En el sentido de la presente invención, se entiende por "potencia surfácica" la potencia de la irradiación UV en la superficie del material metálico. Depende en particular de la potencia de la lámpara utilizada y de la distancia entre la lámpara y la muestra. Puede ser fácilmente medida por el experto en la materia, por ejemplo con la ayuda de un radiómetro con microprocesador (por ejemplo VLX-3W, VILBER LOURMAT). Con fines de medición, se considera la potencia estabilizada, por ejemplo cuando la lámpara está encendida desde 1 hora o más.

Descripción detallada de la invención

Procedimiento de injerto

30 Así, la invención tiene por objeto un procedimiento de injerto de polímeros sobre un material metálico, que comprende las etapas siguientes:

35 a) la oxidación de la superficie del material metálico, que conduce a un material metálico oxidado, y
b) el injerto de un polímero en la superficie de dicho material metálico oxidado por polimerización radicalaria de un monómero, comprendiendo dicha polimerización radicalaria una etapa de cebado y una etapa de propagación,

40 siendo dicha etapa de cebado efectuada por irradiación UV con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW, comprendida preferentemente entre 72 mW.cm⁻² y 20 W.cm⁻², de manera preferida entre 72 mW.cm⁻² y 226 mW.cm⁻², de manera más preferida entre 91 mW.cm⁻² y 226 mW.cm⁻², de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm⁻²,

45 siendo dicha irradiación UV realizada durante un tiempo superior a 30 minutos e inferior a 180 minutos, preferentemente inferior o igual a 120 minutos, de manera aún más preferida inferior o igual a 90 minutos,

conduciendo dicho procedimiento a un material metálico injertado.

50 El procedimiento según la invención es un procedimiento de injerto directo. Así, el procedimiento de injerto de la presente invención está exento de cualquier etapa de injerto de una molécula intermedia o acoplador entre el material metálico y el polímero injertado.

Material metálico

55 El material metálico según la invención es preferentemente un material protético de titanio o de una aleación de titanio.

60 Se pueden citar como ejemplo de materiales metálicos, preferentemente protéticos, los materiales a base de titanio, de aluminio, de acero, de cromo, de cobalto, de niobio, de tántalo, de vanadio, de iridio, de circonio, de oro y sus aleaciones.

65 Los materiales metálicos comprenden generalmente en superficie una capa de oxidación nativa que se forma espontáneamente en presencia de aire, que comprende, o que está esencialmente constituida por grupos M-OH cuya densidad y distribución es aleatoria, representando M un átomo de uno de los metales de la aleación, en particular un átomo de un metal citado entre las listas anteriores.

5 El material metálico (preferentemente protético) es de titanio o de una aleación de titanio. En efecto, el titanio es conocido por sus propiedades de biocompatibilidad. Típicamente, un material de titanio está constituido esencialmente por titanio, y/o por óxido de titanio. En todos los casos, el material de titanio comprende en superficie una capa de oxidación nativa que se forma espontáneamente en presencia de aire, que comprende unos grupos Ti-OH cuya densidad y distribución es aleatoria.

10 Ventajosamente, la aleación de titanio es a base de níquel, de vanadio, de aluminio niobio y/o de molibdeno, preferentemente es una aleación de titanio, de aluminio y de vanadio, de manera preferida entre todas se trata de $TiAl_6V_4$.

Etapa opcional de pulido

15 El procedimiento según la invención puede comprender una etapa previa de pulido.

Esta etapa se efectúa de manera preferida previamente a la etapa de decapado que se describe más adelante.

Así, el material metálico puede ser pulido por abrasión para limitar la rugosidad de la superficie del material.

20 En un modo particular de realización de la invención, los materiales metálicos son pulidos con papel abrasivo y preferentemente con diferentes papeles abrasivos de granulometrías decrecientes. Más específicamente, el pulido mecánico de los materiales metálicos se puede realizar con la ayuda de un brazo automático montado sobre una pulidora rotativa, con papel abrasivo de granulometrías decrecientes. Así, se pueden utilizar sucesivamente unos papeles abrasivos de grados 500 y después 1200.

25 Ventajosamente, el material metálico está también lavado, de manera preferida sucesivamente al pulido, en particular por inmersión en una solución de acetona y después con agua, y preferentemente se seca a continuación.

30 Sin embargo, preferentemente, el procedimiento según la invención está desprovisto de cualquier etapa de pulido.

Rugosidad del material metálico

35 Ventajosamente, el material metálico utilizado presenta una rugosidad superior a $0,2 \mu\text{m}$, preferentemente superior a $1 \mu\text{m}$, y de manera más preferida superior a $3 \mu\text{m}$. Típicamente, la rugosidad es inferior a $20 \mu\text{m}$.

La rugosidad se mide preferentemente por microscopía de fuerza atómica.

40 Si el material metálico de partida presenta una rugosidad demasiado elevada, entonces el procedimiento comprende una etapa de pulido tal como se ha descrito anteriormente para obtener una rugosidad adaptada, comprendida en particular entre $0,2 \mu\text{m}$ y $20 \mu\text{m}$, comprendida preferentemente entre $3 \mu\text{m}$ y $10 \mu\text{m}$.

Etapa de decapado

45 Ventajosamente, el procedimiento según la invención comprende una etapa de decapado, realizada previamente a la etapa de oxidación, con el fin de mejorar su eficacia. Cuando el procedimiento según la invención comprende también una etapa de pulido, la etapa de decapado se lleva a cabo entonces entre la etapa de pulido y la etapa a) de oxidación.

50 El decapado es ventajosamente un decapado químico.

Un decapado químico comprende típicamente una puesta en contacto del material metálico en una solución acuosa ácida. Por ejemplo, el material metálico es sumergido durante un tiempo t_{decap} en una solución acuosa ácida.

55 El ácido presenta preferentemente un pKa comprendido entre -2 y 3.

Preferentemente, la duración t_{decap} está comprendida entre 0,5 y 10 minutos, de manera aún más preferida entre 0,5 y 2 minutos.

60 La solución ácida utilizada para la etapa de decapado es preferentemente una solución acuosa de ácido nítrico (HNO_3) o una solución acuosa que comprende una mezcla de ácidos fluorhídrico y nítrico (mezcla HF/HNO_3), preferentemente en unas proporciones volúmicas HF/HNO_3 comprendidas entre 1:20 y 20:1.

65 Ventajosamente, el pH de la solución acuosa ácida está comprendido entre -1 y 3, de manera aún más preferida entre -1 y 1.

Así, ventajosamente, el decapado químico comprende la inmersión del material metálico en una solución acuosa ácida de pH comprendido entre -1 y 1 durante un tiempo t_{decap} comprendido entre 0,5 y 1 minuto, siendo la solución acuosa ácida preferentemente una solución acuosa que comprende la mezcla HF/HNO₃.

Unos ejemplos de realización de esta etapa de decapado para materiales de titanio o aleación de titanio están descritos en particular por Liu *et al.* (Materials Science and Engineering. R47 (2004) 49-121) y Takeuchi *et al.* (Biomaterials 24 (2003) 1821-1827). Cuando el procedimiento según la invención comprende también una etapa de decapado previamente a la etapa de oxidación, la etapa de oxidación se realiza preferentemente de manera rápida después del decapado. Así, el tiempo entre el final de la etapa de decapado y el principio de la etapa de oxidación es ventajosamente inferior a 16 horas, preferentemente inferior a 12 horas, de manera más preferida inferior a 6 horas, de manera aún más preferida inferior a 3 horas.

Ventajosamente, la etapa de decapado comprende también el lavado (o aclarado) del material decapado, en particular con agua, particularmente con agua destilada.

Oxidación (etapa a)

De manera general, la oxidación se puede realizar mediante cualquier medio de oxidación de materiales metálicos conocido por el experto en la materia, tales como la oxidación por tratamiento con una solución de peróxido de hidrógeno, o mediante una temperatura elevada, o con una combinación de las dos técnicas (Takemoto *et al.*, 2004), la oxidación anódica del titanio en una solución de ácido acético o en una mezcla de electrolitos que contienen unos iones magnesio (Sul *et al.*, 2005) y la oxidación micro-arco sobre prótesis de titanio (Li *et al.*, 2004).

La etapa a) de oxidación permite proporcionar ventajosamente una capa oxidada que comprende unos grupos hidropéroxidos -OOH, de manera controlada, en la superficie del material metálico.

En efecto, los materiales metálicos, en particular de titanio o de aleación de titanio, presentan una capa de oxidación nativa, cuyo contenido en función M-OH no está controlada (representando M un átomo metálico). Para estos materiales metálicos, la etapa de oxidación permite formar en particular en la superficie unos hidropéroxidos de metal (M-OOH) cuya densidad puede ser controlada.

Resulta de ello que la etapa a) de oxidación tiene una influencia directa sobre la tasa de injerto del polímero, que es muy elevada, comprendida típicamente entre 1,5 y 10 $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-1}$. Así, si se omite la etapa a) del procedimiento según la invención, la tasa de injerto se encuentra muy disminuida, en particular en el caso de los materiales metálicos, tales como los materiales, preferentemente protéticos, de titanio, aluminio o de aleaciones.

Además, parece ser que la capa de oxidación permite evitar la migración de iones metálicos tóxicos, en particular cuando el procedimiento se lleva a cabo con una aleación de titanio de tipo TiAl₆V₄ (en este caso particular los iones metálicos tóxicos son los iones vanadio y aluminio).

En un primer modo de realización, la etapa a) de oxidación se realiza por tratamiento químico: este modo de realización se denominará a continuación "oxidación por vía química". La oxidación por vía química es, en particular, una oxidación por puesta en contacto del material metálico con una solución oxidante, en particular H₂O₂, o una oxidación por ozonación. La oxidación por vía química se realiza en particular mediante tratamiento del material con una solución acuosa que comprende un oxidante y un ácido, preferentemente una mezcla H₂SO₄ y H₂O₂.

La puesta en contacto del material metálico con la solución oxidante (en particular una solución que comprende H₂O₂) se puede realizar, por ejemplo, vertiendo la solución oxidante en un recipiente que contiene el material metálico, o el material metálico puede ser sumergido en un recipiente que contiene la solución oxidante.

En el caso de una oxidación por vía química por puesta en contacto del material metálico con una solución oxidante, dicha solución oxidante es, en particular, una mezcla ácido/oxidante, en particular H₂SO₄/H₂O₂. El ácido es preferentemente un ácido de pKa (en agua) inferior a 3, de manera aún más preferida de pKa (en agua) inferior a 2. Ventajosamente, el ácido está en solución acuosa y se selecciona de entre el ácido fluorhídrico (HF), el ácido clorhídrico (HCl), el ácido sulfúrico (H₂SO₄) y sus mezclas, de manera aún más preferida se trata de H₂SO₄.

El oxidante es preferentemente H₂O₂. Sin embargo, puede ser sustituido por ozono en el caso de una ozonación.

Así, preferentemente, en este modo de realización por tratamiento químico, la etapa a) de oxidación se realiza con una mezcla acuosa H₂SO₄/H₂O₂.

La proporción de ácido con respecto a H₂O₂ puede variar en una amplia medida y el experto en la materia sabrá definir la relación más eficaz para llegar a un porcentaje de injerto deseado. Preferentemente, se utiliza una

solución $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ 50/50 (v/v) para oxidar el material metálico. La temperatura utilizada es generalmente la temperatura ambiente (20-30°C), incluso una temperatura más baja (por ejemplo entre 0 y 20°C), pudiendo ser exotérmica la reacción de oxidación.

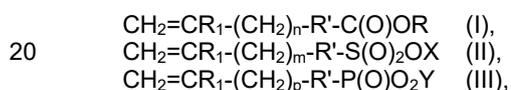
- 5 Por "mezcla ácido/ H_2O_2 " se entiende la mezcla simultánea o secuencial de la solución de ácido y de la solución de H_2O_2 . Así, o bien las dos soluciones son puestas en contacto simultáneamente con el material metálico a oxidar, o bien el material metálico es puesto en primer lugar en contacto con la solución de ácido, y después la solución de H_2O_2 es puesta en contacto en un segundo tiempo con el material metálico.
- 10 En todos los casos, el experto en la materia podrá adaptar el tiempo de contacto del material metálico con la solución oxidante en función de su naturaleza (titanio puro o en forma de aleación, etc.) del modo de oxidación química utilizado y de la tasa de injerto final deseada.
- 15 En el caso de una mezcla ácido/ H_2O_2 , simultánea, el tiempo de oxidación es preferentemente de 1 a 10 minutos, de manera más preferida de 3 a 6 minutos y de manera la más preferida el tiempo de oxidación es de 4 minutos. Preferentemente, este tiempo de oxidación se aplica a la oxidación del titanio o de una de sus aleaciones con una solución $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$.
- 20 En el caso de la utilización de una mezcla secuencial, el material metálico puede ser, por ejemplo, sumergido en la solución de ácido durante por lo menos 10 segundos, preferentemente durante por lo menos 20 segundos, preferentemente durante por lo menos 30 segundos, de manera más preferida durante más de 50 segundos, de manera preferida durante más de 1 minuto, de manera preferida durante más de 2 minutos, de manera preferida durante más de 3 minutos, de manera preferida durante más de 4 minutos. Este tiempo de puesta en presencia del titanio, o de una de sus aleaciones, con H_2SO_4 puede ser muy superior y puede, por ejemplo, alcanzar 30 minutos o más. Sin embargo, en un modo preferido de realización, el tiempo de puesta en presencia del material metálico con la solución de ácido es inferior a 5 minutos, tiempo más allá del cual se observa una disminución de la tasa de injerto. Este procedimiento se aplica en particular en el caso de la oxidación del titanio o de una de sus aleaciones, ventajosamente puesto en presencia de una solución de H_2SO_4 .
- 25
- 30 De la misma manera, el tiempo de puesta en presencia del material metálico con la solución de H_2O_2 puede variar. Preferentemente, el material metálico, preferentemente el titanio o una de sus aleaciones, es puesto en presencia de H_2O_2 durante por lo menos 10 segundos, preferentemente por lo menos 20 segundos, preferentemente por lo menos 30 segundos, preferentemente por lo menos 40 segundos, preferentemente por lo menos 50 segundos, preferentemente por lo menos 1 minuto, preferentemente por lo menos 2 minutos, preferentemente durante 2 a 3 minutos, y de manera la más preferida durante dos minutos después de la adición de la solución de H_2O_2 . En un modo preferido de realización, se prefiere una acción de H_2SO_4 sobre el titanio, o una de sus aleaciones, durante 1 minuto, y después una acción de H_2O_2 sobre el titanio durante 3 minutos.
- 35
- 40 La oxidación química por inmersión del material metálico en una solución oxidante, en particular una mezcla ácido/ H_2O_2 y preferentemente una mezcla $\text{H}_2\text{SO}_4/\text{H}_2\text{O}_2$ típicamente en unas proporciones 50/50 (v/v), es particularmente preferida. En un modo de realización preferido, la etapa a) de oxidación se realiza por tratamiento químico con una mezcla H_2SO_4 y H_2O_2 , típicamente en proporciones 50/50 (v/v). En otro modo de realización, la etapa a) de oxidación se realiza por tratamiento anódico (o anodización) o por ozonación.
- 45
- 50 Típicamente, en una oxidación por tratamiento anódico, el material metálico es puesto en contacto con una solución electrolítica ácida contenida en una cuba electroquímica que comprende un electrodo, y después sufre una etapa de puesta bajo tensión electroquímica, desempeñando el material metálico el papel del ánodo en la cuba electroquímica. En el ánodo (material metálico) se produce una reacción de oxidación de los protones según la ecuación siguiente: $2\text{a}^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2$.
- 55 Ventajosamente, el potencial aplicado al ánodo está comprendido entre 10 y 250 V frente a electrodo normal con hidrógeno (NHE), preferentemente entre 20 y 200 V frente a NHE.
- Además, ventajosamente, la intensidad aplicada al ánodo está comprendida entre 0.1 y 50 mA/cm², preferentemente entre 1 y 50 mA/cm².
- 60 Preferentemente, la solución electrolítica comprende un ácido que posee por lo menos un pKa inferior a 2.5, por ejemplo un ácido que posee por lo menos un pKa comprendido entre -10 y 2.5. Por ejemplo, se puede utilizar ácido crómico (anodización crómica), ácido sulfúrico (anodización sulfúrica), ácido ortofosfórico, ácido oxálico o una mezcla de éstos. Los ácidos también pueden ser utilizados en mezcla con un alcohol tal como la mezcla metanol/ NaNO_3 . No obstante, preferentemente, la solución electrolítica comprende ácido sulfúrico (anodización sulfúrica) o ácido ortofosfórico, de manera preferida ácido ortofosfórico.
- 65 En el caso de los materiales metálicos, a escala de laboratorio, se preferirá realizar la etapa a) de oxidación por tratamiento químico, mientras que a escala industrial, se preferirá realizar la etapa a) de oxidación por tratamiento anódico.

Monómeros

5 El monómero utilizado en la etapa b), implicado en la polimerización radicalaria, es portador de una función que permite una polimerización radicalaria. Preferentemente, dicho monómero es una olefina.

10 La estructura de los monómeros utilizados en la presente invención permite la formación de un polímero, preferentemente bioactivo, en la superficie de un material metálico. En particular, con el fin de mejorar las propiedades de osteointegración y anti-bacterianas de los materiales citados anteriormente, los monómeros utilizados en el marco del presente procedimiento comprenden ventajosamente un grupo sulfonato y/o carboxilato y/o fosfonato. En efecto, los polímeros portadores de grupos iónicos sulfonatos y/o carboxilatos y/o fosfonatos favorecen la adherencia, la colonización y la diferenciación de los osteoblastos. Además, los polímeros portadores de grupo sulfonato y/o fosfonato permiten inhibir la adherencia de cepas bacterianas, en particular de *Staphylococcus aureus* y de *Staphylococcus epidermidis*, cepas mayoritariamente muy implicadas en las infecciones sobre materiales protéticos metálicos.

15 Así, ventajosamente, la olefina se selecciona de entre las olefinas de fórmula (I), (II) o (III):



en las que,

25 R_1 representa un átomo de hidrógeno o un alquilo de C_1 - C_{10} , preferentemente un átomo de hidrógeno,

n está comprendido entre 0 y 6, preferentemente entre 0 y 1,

30 R representa un átomo de hidrógeno, un alquilo de C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido por un grupo OH, COOH o PO_3H , un grupo Ar opcionalmente sustituido por un grupo OH, COOH o PO_3H , representando Ar un grupo fenilo o heteroarilo, preferentemente un grupo fenilo, o R representa un átomo de hidrógeno, o un catión seleccionado de entre los alcalinos o los alcalinotérreos, por ejemplo de entre Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , preferentemente Na^+ o Ca^{2+} , preferentemente R representa un átomo de hidrógeno, o un catión seleccionado de entre los alcalinos o los alcalinotérreos, por ejemplo de entre Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , preferentemente Na^+ o Ca^{2+} .

35 m está comprendido entre 0 y 6, preferentemente entre 0 y 1,

40 R' representa una unión, un alquilo de C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido por un grupo OH, COOH o PO_3H , o R' representa un grupo $-\text{C}(\text{O})-\text{CR}_2-\text{OCR}_3$, Ar', Ar'-O-, o Ar'-C(O)NH-, representando Ar' un grupo fenilo o heteroarilo opcionalmente sustituido por un grupo OH, COOH o PO_3H , preferentemente un grupo fenilo opcionalmente sustituido por un grupo OH, COOH o PO_3H , y

45 R_2 y R_3 representan independientemente unos grupos alquilo de C_1 - C_{10} ,

X representa un hidrógeno o uno o varios cationes seleccionados de manera que se obtenga una especie eléctricamente neutra, en particular un catión seleccionado de entre los alcalinos o los alcalinotérreos, por ejemplo de entre 2 Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , preferentemente 2 Na^+ o Ca^{2+} ,

50 p está comprendido entre 0 y 6, preferentemente entre 0 y 1,

55 Y representa un hidrógeno o uno o varios cationes seleccionados de manera que se obtenga una especie eléctricamente neutra, un catión seleccionado de entre los alcalinos o los alcalinotérreos, por ejemplo de entre Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , preferentemente Na^+ o Ca^{2+} . Entre las olefinas de fórmula (I), se puede citar en particular el ácido acrílico (AA), el ácido metacrílico (MA), el ácido etacrílico (EA), las sales correspondientes (en particular sales de metal alcalino, preferentemente de sodio) y sus mezclas.

En un modo de realización particular, la olefina de fórmula (III) es una olefina de fórmula (IV):



en la que R_1 y Y son tales como se han definido anteriormente, y q está comprendido entre 0 y 6, preferentemente entre 1 y 5, por ejemplo igual a 2.

65 En los modos de realización en los que una olefina de fórmula (I) con un grupo R que representa un alquilo de C_1 - C_{10} opcionalmente sustituido por un grupo OH, la etapa b) de polimerización está preferentemente seguida de

una etapa de hidrólisis de la función éster para liberar el ácido correspondiente, o bien en forma de ácido, o bien en forma de sal, preferentemente con un catión seleccionado de entre los alcalinos o los alcalinotérreos, por ejemplo de entre Na^+ , Ca^{2+} , Zn^{2+} o Mg^{2+} , preferentemente Na^+ o Ca^{2+} .

- 5 Entre las olefinas de fórmula (II), se prefieren particularmente las olefinas para las cuales R' representa un grupo Ar , Ar-O- , o Ar-C(O)NH- , de manera más preferida Ar , representando Ar un grupo fenilo o heteroarilo, preferentemente un grupo fenilo.

10 Así, en un modo de realización particular, las olefinas de fórmula (II) se seleccionan de entre las olefinas de fórmula (V) y (VI):



15 en las que X y R_1 son tales como se han definido anteriormente, y Ph representa un núcleo fenilo, preferentemente sustituido en posiciones 1 y 4. Entre los monómeros de fórmula (II), (V) o (VI), se pueden citar en particular la acrilamida de N -(sulfonato de sodio fenilo) (NaAS), la metacrilamida de N -(sulfonato de sodio fenilo) (NaMS), el estireno sulfonato de sodio (NaSS) y sus mezclas. Se prefiere el estireno sulfonato de sodio.

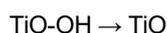
20 Entre los monómeros de fórmula (III), se pueden citar en particular el vinilbencilfosfonato (VBP), y el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154).

25 Así, ventajosamente, el monómero, en particular la olefina, se selecciona de entre los sulfonatos, los fosfonatos y/o los carboxilatos, preferentemente se selecciona de entre el ácido acrílico, el ácido metacrilato, el metacrilato de metilo (MMA), la acrilamida de N -(sulfonato de sodio fenilo) (NaAS), la metacrilamida de N -(sulfonato de sodio fenilo) (NaMS), el estireno sulfonato de sodio (NaSS), el metacrilato de etilenglicol, el metacrilato fosfato, el metacrilato di-isopropilideno, el vinilbencilfosfonato (VBP), 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154), o sus mezclas.

30 Injerto por polimerización radicalaria (etapa b)

35 En la presente invención, la etapa de cebado por irradiación UV permite generar unos radicales $\cdot\text{O}$. Así, la etapa de cebado por irradiación UV consiste en una ruptura homolítica del enlace O-O del grupo hidropéroxido (generado gracias a la etapa a) de oxidación) o del enlace O-H del grupo hidróxido (que resulta de la oxidación nativa del material) que se encuentra a la superficie del material metálico oxidado: $-\text{OOH} \rightarrow \cdot\text{O} - \text{OH} \rightarrow \cdot\text{O}$.

40 En particular, en el caso de un material metálico de titanio, el mecanismo de esta etapa de cebado por irradiación UV puede ser representado de la siguiente manera:



La etapa de cebado se puede efectuar previamente o de manera concomitante a la etapa de propagación.

45 En la etapa b), el o los monómero(s) puede(n) ser utilizado(s) o bien en solución, o bien puro(s) (o esencialmente puros). Cuando el (o los) monómero(s) se utiliza(n) en solución, es en un disolvente orgánico o acuoso. Preferentemente, se trata de una solución acuosa.

50 Ventajosamente, la concentración de monómero(s) en la solución está comprendida entre 0.2 y 1 mol.l^{-1} , preferentemente entre 0.3 y 1 mol.l^{-1} , por ejemplo 0.7 mol.l^{-1} . Preferentemente, el (o los) monómeros se utiliza(n) en solución acuosa, a una concentración comprendida entre 0.2 y 1 mol.l^{-1} , preferentemente entre 0.3 y 1 mol.l^{-1} , por ejemplo 0.7 mol.l^{-1} .

55 Ventajosamente, dicha polimerización radicalaria se realiza en ausencia de oxígeno. En efecto, la presencia de oxígeno tiende a inhibir la polimerización radicalaria. Así, preferentemente, la etapa b) se realiza en ausencia de oxígeno, bajo atmósfera inerte, en particular bajo argón, helio o nitrógeno, ventajosamente bajo atmósfera de argón.

60 En un modo de realización particular, la etapa b) de injerto comprende las sub-etapas siguientes:

b1) puesta en contacto del material metálico oxidado con dicho monómero en solución acuosa;

65 b2) irradiación UV de la solución que comprende dicho monómero y dicho material metálico oxidado con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW.cm^{-2} , preferentemente comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} , preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual

a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} .

Así, en este modo de realización, la etapa de cebado se efectúa de manera concomitante a la propagación (etapa b2). Las etapas de cebado y de propagación tienen lugar por lo tanto ambas durante la etapa b2).

La solución acuosa de la etapa b1) que contiene dicho monómero, comprende además ventajosamente un activador UV seleccionado preferentemente de entre la fluoresceína y la benzofenona.

En otro modo de realización, la etapa b) de injerto comprende las sub-etapas siguientes:

b1') inmersión del material metálico oxidado en el monómero, estando dicho monómero esencialmente puro, lo cual conduce a un material metálico oxidado impregnado de monómero;

b2') irradiación UV del material metálico oxidado recubierto de monómero con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW.cm^{-2} , preferentemente comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} , preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} .

Así, en este modo de realización también, la etapa de cebado se efectúa de manera concomitante a la propagación (etapa b2')). Las etapas de cebado y de propagación tienen por lo tanto lugar ambas en la etapa b2').

La etapa b) comprende una irradiación UV del material metálico oxidado con una fuente UV de longitud de onda comprendida ventajosamente entre 10 nm y 380 nm , preferentemente entre 200 nm y 380 nm . Por ejemplo, la fuente UV posee una longitud de onda de 365 nm o de 254 nm , preferentemente 365 nm .

Un parámetro importante de la irradiación es su potencia surfácica sobre la superficie del material metálico oxidado, que depende a su vez de la potencia de la fuente UV, y de la distancia d_{S-Mox} entre la fuente UV y el material metálico oxidado.

Preferentemente, la potencia de la fuente UV está comprendida entre 50 y 400 W , de manera más preferida entre 150 y 200 W .

Por ejemplo, cuando la potencia de la fuente UV es de 200 W , la distancia d_{S-Mox} puede estar comprendida entre 5 y 30 cm , preferentemente entre 5 y 20 cm .

En un modo de realización particular, la distancia d_{S-Mox} es de 10 cm y la potencia surfácica de la fuente UV a 200 W es de 162 mW/cm^{-2} .

Así, la irradiación UV se efectúa preferentemente con una fuente UV que difunde una potencia surfácica sobre la superficie del material metálico oxidado superior a 72 mW.cm^{-2} , preferentemente comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} , preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} .

Otro parámetro importante a tener en consideración es la duración de la irradiación UV t_{UV} . El experto en la materia elegirá el tiempo necesario para la irradiación del material metálico en función de la naturaleza de este último, del polímero a injertar y de la densidad de injerto deseada. Preferentemente, la duración de la irradiación es inferior a 180 minutos.

Ventajosamente, la duración de la irradiación UV t_{UV} es inferior a 120 minutos. La duración de la irradiación UV t_{UV} está, por ejemplo, comprendida entre más de 15 minutos y 120 minutos, de manera más preferida entre 30 minutos y 60 minutos, por ejemplo 60 minutos.

En un modo de realización particular, en el que el material metálico es un material de titanio, la duración de la irradiación UV t_{UV} está comprendida ventajosamente entre más de 15 minutos y 120 minutos para una potencia surfácica superior a 72 mW.cm^{-1} preferentemente.

En un modo de realización particular, en el que el material metálico es un material de aleación de titanio, la duración de irradiación UV t_{UV} está comprendida ventajosamente entre más de 15 minutos y 120 minutos, con una potencia surfácica superior a 72 mW.cm^{-1} preferentemente.

Ventajosamente, parece ser por lo tanto que la tasa de injerto del material metálico oxidado durante la etapa b) depende al mismo tiempo de la potencia de irradiación UV recibida por el material metálico oxidado, y la energía surfácica recibida por dicho material.

Así, ventajosamente, la potencia surfácica debida a la irradiación UV recibida por el material metálico oxidado está comprendida entre 72 y 226 mW.cm^{-2} , de manera más preferida entre 91 y 162 mW.cm^{-2} , y la energía

superficial total recibida de la irradiación UV por el material metálico, preferentemente protético, oxidado está comprendida entre 194,4 y 1749,6 J.cm⁻², de manera más preferida entre 220 y 450 J.cm⁻².

La etapa b) de injerto conduce así a un material metálico injertado.

5

Etapa de aclarados y de lavados denominada de "acondicionamiento"

El material metálico injertado sufre diferentes aclarados y lavados en unas soluciones acuosas y/o salinas acuosas a temperatura ambiente o a 37°C o a 60°C. Las soluciones acuosas o salinas acuosas son el agua destilada, unas soluciones acuosas de NaCl de diferentes concentraciones y/o una solución tampón fosfato salino (PBS o "Phosphate-buffered saline").

10

Esta etapa permite liberar ventajosamente el material metálico injertado de cualquier cadena polimérica no injertada situada en la superficie de dicho material. El material metálico injertado y aclarado así obtenido, una vez implantado, ofrece una mejor seguridad para el paciente, ya que impide la liberación *in situ* de productos de extracción procedentes de la síntesis.

15

Materiales metálicos injertados

El procedimiento según la invención puede estar representado esquemáticamente por la figura 1.

20

La figura 1 ilustra bien el hecho de que el procedimiento según la invención es un injerto "directo": ninguna molécula intermedia se injerta en la superficie del material metálico para desempeñar el papel de "acoplador" entre la superficie del material y el polímero. En el procedimiento según la invención, el polímero está unido a la superficie del material metálico por un simple átomo de oxígeno.

25

Así, los materiales metálicos injertados comprenden unos polímeros, preferentemente bioactivos, injertados sobre su superficie.

Los materiales metálicos injertados obtenidos mediante el procedimiento de la invención presentan ventajosamente un ángulo de contacto con una gota de agua inferior a 50°, preferentemente inferior a 45°, de manera más preferida inferior a 30° y que puede ser ventajosamente inferior a 20°.

30

Los materiales metálicos injertados obtenidos mediante el procedimiento de la invención presentan generalmente un ángulo de contacto con una gota de agua superior a 5°

35

Los inventores han descubierto en particular que la utilización de una irradiación UV según la invención permite obtener una reducción importante del ángulo de contacto con respecto a los materiales metálicos no injertados. Este descubrimiento permite considerar unos materiales metálicos injertados con unos polímeros que presentan unos ángulos de contacto débiles y por lo tanto una buena biocompatibilidad.

40

Ventajosamente, el procedimiento según la invención conduce a un material metálico injertado que posee una tasa de injerto de dicho polímero (preferentemente bioactivo) superior a 1,5 µg/cm², preferentemente superior a 3 µg/cm².

45

Así, el procedimiento según la invención conduce a un material metálico injertado que posee una tasa de injerto de dicho polímero (preferentemente bioactivo) comprendida preferentemente entre 1,5 y 10 µg.cm⁻², preferentemente entre 3 y 8 µg.cm⁻².

La tasa de injerto del polímero depende en amplia medida del tiempo de exposición a la irradiación UV. Puede depender también de la naturaleza y de la cantidad del monómero utilizado.

50

Los polímeros injertados en la superficie de los materiales metálicos obtenidos según el procedimiento de la invención proceden de la polimerización radicalaria de los monómeros descritos más arriba, utilizados en la etapa b).

55

El peso molecular de los polímeros injertados según el procedimiento de la presente invención puede variar en una amplia medida y es seleccionado o controlado por el experto en la materia en función de su aplicación o uso ulterior. Ventajosamente, el peso molecular medio en peso de los polímeros injertados puede variar de 200 a 100000 dalton.

60

Preferentemente, los polímeros injertados en la superficie de los materiales metálicos obtenidos según el procedimiento de la invención proceden de la polimerización radicalaria de por lo menos un monómero seleccionado de entre: el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el metacrilato de metilo (MMA), la acrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo) (NaAS), la metacrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo)(NaMS), el estireno sulfonato de sodio (NaSS), el metacrilato de etilenglicol fosfato, el vinilbencilfosfonato (VBP) y el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154), y sus mezclas.

65

En función de los monómeros utilizados, los polímeros injertados pueden ser unos homopolímeros o unos copolímeros.

5 En un primer modo de realización particular de la invención, los polímeros injertados son unos homopolímeros. En este modo de realización, se utiliza un único monómero en la etapa b) de polimerización radicalaria, dicho monómero es entonces preferentemente una olefina de fórmula (I), (II) o (III), seleccionada preferentemente de entre el estireno sulfonato de sodio (el polímero injertado es entonces el poliNaSS), o el metacrilato de metilo (el polímero injertado es entonces poli(metacrilato de metilo), o PMMA), el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154) o el vinilbencilfosfonato (VBP).

10 En otro modo de realización particular de la invención, los polímeros injertados son unos copolímeros. Preferentemente, los copolímeros injertados se obtienen por polimerización radicalaria de por lo menos dos monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (II), (III) tales como se han definido anteriormente. De manera más preferida, los copolímeros injertados se obtienen por polimerización radicalaria de por lo menos dos monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (V) y (III) tales como se han definido anteriormente.

15 Las cantidades de las olefinas de fórmulas (I), (II) y/o (III) pueden variar en una amplia medida y están adaptadas en función en particular de las propiedades deseadas para los copolímeros.

20 Los copolímeros injertados según el procedimiento de la presente invención pueden ser obtenidos por polimerización radicalaria de monómeros que comprenden, además de los monómeros de fórmulas (I), (II) y (III), otros monómeros de tipo olefina. Las olefinas adicionales pueden ser de cualquier naturaleza, ventajosamente unas olefinas que dan un carácter hidrosoluble o no a los polímeros injertados. Preferentemente, los monómeros adicionales son de naturaleza hidrosoluble, tales como las olefinas que comprenden un grupo de tipo azúcar, en particular unas olefinas que comprenden un grupo osa tal como la glucosa, la glucofuranosa, la sacarosa, la fructosa, la manosa.

25 En los copolímeros que comprenden un monómero adicional, la cantidad de los monómeros de fórmula (I), (II) y (III) es ventajosamente superior o igual a 25%, preferentemente superior o igual a 50%, en moles con respecto al número total de moles de las unidades monoméricas presentes en los polímeros.

30 Según un aspecto preferido de la invención, los copolímeros injertados son obtenidos por polimerización radicalaria de dos o tres monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (II) y (III) tales como se han definido anteriormente.

De manera preferida, el polímero injertado es el PoliNaSS.

35 El material es preferentemente lavado abundantemente y esterilizado previamente a la implantación.

Modos de realización particulares

40 En un modo de realización preferido, el procedimiento según la invención es un procedimiento de injerto de polímeros PoliNaSS sobre un material metálico de titanio o aleación de titanio (siendo la aleación ventajosamente la Ti_6V_4), que comprende las etapas siguientes:

45 a) oxidación de la superficie del material de titanio o de aleación de titanio, que conduce a un material oxidado, y

50 b) injerto de un polímero PoliNaSS en la superficie de dicho material oxidado por polimerización radicalaria del monómero estireno sulfonato de sodio (NaSS), comprendiendo dicha polimerización radicalaria una etapa de cebado, una etapa de propagación

55 siendo dicha etapa de cebado efectuada por irradiación UV con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW.cm^{-2} , preferentemente comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} , preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} ,

60 preferentemente, siendo dicha irradiación UV realizada durante un tiempo superior a 15 minutos e inferior a 180 minutos, preferentemente inferior o igual a 120 minutos, de manera más preferida inferior o igual a 90 minutos,

conduciendo dicho procedimiento a un material injertado.

65 En este modo de realización particular, la etapa b) de injerto puede comprender las sub-etapas siguientes:

b1) puesta en contacto del material de titanio o de aleación de titanio oxidado con el estireno sulfonato de sodio (NaSS) en solución acuosa;

5 b2) irradiación UV de la solución que comprende el estireno sulfonato de sodio (NaSS) y dicho material de titanio o de aleación de titanio oxidado con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} , preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} .

10

Alternativamente, la etapa b) de injerto puede comprender las sub-etapas siguientes:

15 b1') inmersión del material de titanio o de aleación de titanio oxidado, en el estireno sulfonato de sodio (NaSS), siendo dicho estireno sulfonato de sodio (NaSS) esencialmente puro, conduciendo a un material metálico oxidado recubierto de estireno sulfonato de sodio (NaSS);

15

20 b2') irradiación UV del material metálico oxidado en solución acuosa con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW.cm^{-2} , comprendida preferentemente entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , preferentemente entre 91 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} , de manera preferida entre todas igual a aproximadamente 162 mW.cm^{-2} .

20

Preferentemente, en este modo de realización, el procedimiento comprende una etapa de decapado.

25 Se entiende que el experto en la materia podrá combinar todos los modos de realización particulares y preferidos de las etapas a) y b), con el procedimiento de este modo de realización particular.

25

30 Así, el material injertado obtenido mediante el procedimiento según la invención es preferentemente un material (preferentemente protético) de titanio o aleación de titanio en cuya superficie se injertan directamente unos polímeros, poliNaSS preferentemente, y ventajosamente con una tasa de injerto superior a $1,5 \mu\text{g.cm}^{-1}$, preferentemente comprendida entre $1,5$ y $10 \mu\text{g.cm}^{-1}$, de manera más preferida con una tasa de injerto comprendida entre 3 y $8 \mu\text{g.cm}^{-1}$.

30

El material preferentemente es lavado y esterilizado previamente a la implantación.

35 Material susceptible de ser obtenido mediante el procedimiento

La presente invención se refiere también a los materiales metálicos susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la invención.

40 Los materiales metálicos susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la invención son por lo tanto injertados en superficie por unos polímeros, preferentemente bioactivos.

40

45 Los materiales metálicos injertados susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento de la invención presentan ventajosamente un ángulo de contacto inferior a 50° , preferentemente inferior a 45° , de manera más preferida inferior a 40° , aún más ventajosamente inferior a 30° , pudiendo incluso ser inferior a 20° . Los materiales metálicos injertados obtenidos mediante el procedimiento de la invención presentan generalmente un ángulo de contacto con una gota de agua superior a 5° .

45

50 Los materiales metálicos injertados susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento según la invención poseen una tasa de injerto superior a $1,5 \mu\text{g.cm}^{-1}$, preferentemente superior a $3 \mu\text{g.cm}^{-1}$, comprendida preferentemente entre $1,5$ y $10 \mu\text{g.cm}^{-1}$, de manera más preferida entre 3 y $10 \mu\text{g.cm}^{-1}$.

50

55 Los polímeros injertados en la superficie de los materiales metálicos susceptibles de ser obtenidos según el procedimiento de la invención proceden de la polimerización radicalaria de los monómeros descritos anteriormente.

55

60 El peso molecular de los polímeros injertados puede variar en una amplia medida y es seleccionado o controlado por el experto en la materia en función de su aplicación o uso ulterior. Ventajosamente, el peso molecular medio en peso de los polímeros injertados puede variar de 200 a 100000 dalton.

60

65 Preferentemente, los polímeros injertados en la superficie de los materiales metálicos susceptibles de ser obtenidos según el procedimiento de la invención proceden de la polimerización radicalaria de por lo menos un monómero seleccionado de entre: el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el metacrilato de metilo (MMA), la acrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo) (NaAS), la metacrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo) (NaMS), el estireno sulfonato de sodio (NaSS), el metacrilato de etilenglicol fosfato, el vinilbencilfosfonato (VBP) y el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154).

65

En función de los monómeros utilizados, los polímeros injertados pueden ser unos homopolímeros o unos copolímeros.

5 En un primer modo de realización particular de la invención, los polímeros injertados son unos homopolímeros. En este modo de realización, se utiliza un solo monómero en la polimerización radicalaria, dicho monómero es entonces preferentemente una olefina de fórmula (I), (II), (III) o (IV) tal como se ha definido anteriormente, preferentemente seleccionada de entre el estireno sulfonato de sodio (el polímero injertado es entonces el poliNaSS) o el metacrilato de metilo (el polímero injertado es entonces el poli(metacrilato de metilo) o PMMA), el
10 vinilbencilfosfonato (VBP) o el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154).

En otro modo de realización particular de la invención, los polímeros injertados son unos copolímeros. Preferentemente, los copolímeros injertados son obtenidos por polimerización radicalaria de por lo menos dos monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (II), (III) y (IV) tales como se han definido anteriormente. De manera más preferida, los copolímeros injertados son obtenidos por polimerización radicalaria de por lo menos dos monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (II) y (III) tales como se han
15 definido anteriormente.

Las cantidades de las olefinas de fórmulas (I), (II), (III) y/o (IV) pueden variar en una amplia medida y están adaptadas en función en particular de las propiedades deseadas para los copolímeros.

Los copolímeros injertados según el procedimiento de la presente invención se pueden obtener por polimerización radicalaria de monómeros que comprenden, además de los monómeros de fórmulas (I), (II), (III) y (IV), otros monómeros de tipo olefina. Las olefinas adicionales pueden ser de cualquier naturaleza, ventajosamente unas olefinas que dan un carácter hidrosoluble a los polímeros injertados. Preferentemente, los
25 monómeros adicionales son de naturaleza hidrosoluble, tales como las olefinas que comprenden un grupo de tipo azúcar, en particular unas olefinas que comprenden un grupo osa tal como la glucosa, la glucofuranosa, la sacarosa, la fructosa, la manosa.

30 En los copolímeros que comprenden un monómero adicional, la cantidad de los monómeros de fórmula (I), (II), (III) y (IV) es ventajosamente superior o igual al 25%, preferentemente superior o igual al 50%, en moles con respecto al número total de moles de las unidades monoméricas presentes en los polímeros.

Según un aspecto preferido de la invención, los copolímeros injertados son obtenidos por polimerización radicalaria de dos o tres monómeros seleccionados de entre las olefinas de fórmula (I), (II), (III) y (IV) tales como se han definido anteriormente.

De manera preferida, los polímeros injertados son el poliNaSS, el vinilbencilfosfonato (VBP) y el 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154).

40 El material es preferentemente lavado y esterilizado previamente a la implantación.

Utilizaciones de los materiales según la invención

45 Un implante protético fabricado a partir de los materiales metálicos susceptibles de ser obtenidos mediante el procedimiento de la invención.

Los implantes protéticos son ventajosamente unos implantes articulares, en particular útiles como prótesis de cadera, o unos implantes dentales.

50 La presente solicitud divulga también unos implantes para su utilización en la sustitución de una articulación o de un diente, en particular por cirugía.

Descripción de las figuras

55 La figura 1 representa esquemáticamente un modo de realización del procedimiento según la invención, que hace intervenir las diferentes especies intermedias utilizadas en cada etapa del procedimiento. El material (1) corresponde al material metálico protético no tratado con una capa de oxidación en superficie en el estado nativo. El material (2) ha sufrido la etapa a) de oxidación, y presenta en superficie unas funciones hidroperóxidos, con una densidad equivalente o más importante que las funciones OH del material en el estado nativo. El material (3) ha sufrido una etapa de cebado por irradiación UV: una ruptura homolítica del enlace O-O u OH ha tenido lugar, dando como resultado unos radicales O en superficie. Este material cebado (3) se pone después en presencia de una olefina de fórmula $\text{CH}_2=\text{CR}_1\text{A}$ (en la que por ejemplo R_1 representa H, y A representa $\text{Ph-SO}_3\text{Na}$), que ha sufrido la etapa de polimerización, para
60 conducir al material injertado (4).
65

La figura 2 es un diagrama de barras que demuestra el efecto de la etapa a) de oxidación sobre la tasa de injerto de un material protético de titanio (ejemplo 3). El eje de las ordenadas representa la tasa de injerto en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. La barra de la izquierda (A) representa la tasa de injerto media obtenida para 6 muestras de material de titanio que han sufrido las etapas a) y b) del procedimiento según la invención, y la barra de la derecha (B) representa la tasa de injerto media obtenida para 2 muestras de material de titanio que han sufrido únicamente la etapa b) del procedimiento según la invención (sin oxidación controlada, sólo la oxidación natural).

La figura 3 representa tres espectros infrarrojos: espectro del titanio bruto (material protético no tratado, es decir en el estado nativo, espectro de arriba), espectro del poliNaSS no injertado (espectro del centro) y espectro de un material de titanio injertado con poliNaSS según el procedimiento del ejemplo 1 (espectro de abajo). El eje de las ordenadas representa la transmitancia (en %). El eje de las abscisas representa el número de onda (en cm^{-1}).

La figura 4 es un diagrama de barras que demuestra el impacto del tiempo de espera entre la etapa de decapado y la etapa de oxidación. El eje de las ordenadas representa la tasa de injerto en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$. La barra de la izquierda (A) representa la tasa de injerto media obtenida para un material de titanio que ha sufrido la etapa de oxidación 16 horas después de la etapa de decapado, y la barra de la derecha (B) representa la tasa de injerto media obtenida para un material de titanio que ha sufrido la etapa de oxidación 2 horas después de la etapa de decapado.

La figura 5 representa la tasa de injerto de un material metálico de titanio del ejemplo 4 en función del tiempo de irradiación UV del material oxidado en una solución a 0,32 M de monómero. El eje de las ordenadas representa la tasa de injerto en $\mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, y el eje de las abscisas representa el tiempo de irradiación UV en minutos. Los valores representados son unas medias de tres experimentos.

La figura 6 representa la tasa de injerto de un material metálico de titanio en función de la potencia surfácica de la irradiación UV, para un tiempo de exposición de 45 minutos sobre un material de aleación de titanio (figura 6A) y sobre un material de titanio (figura 6B) en una solución a 0,7 M de monómero. Los valores representados son unas medias de tres experimentos.

Ejemplos

Las ventajas de la presente invención aparecerán a la luz de los ejemplos siguientes, que se refieren a unos modos de realización particulares de la invención, pero no podrían ser considerados como limitativos.

Ejemplo 1: Realización del procedimiento según la invención

1.1. Realización del procedimiento

El material metálico es en este ejemplo un material de titanio o de aleación de titanio.

1.1.1 Pulido

Las superficies del material metálico de titanio pueden ser pulidas en primer lugar.

El pulido mecánico de los discos de titanio se realiza con la ayuda de un brazo automático, montado sobre una pulidora rotativa, con papel abrasivo de granulometrías decrecientes (Struers). Un primer pulido con un papel de grado 500 (a continuación P500) retira aproximadamente $1/10^{\text{a}}$ de milímetros de grosor. El pulido se afina después mediante la utilización de un papel de granulometría más baja, 1200 (a continuación P1200).

El procedimiento utilizado es el siguiente: los discos son pulidos 1 a 2 minutos con un papel P500 con una rotación de 200 revoluciones/minuto (rpm), y después 1 a 2 minutos con P1200.

Después del pulido, las muestras son lavadas por inmersión en una solución de acetona (1 noche) y después 2x15 minutos en acetona en baño de ultrasonidos, y finalmente 3x15 minutos en baño de ultrasonidos en agua destilada. Se secan después a 60°C y se utilizan inmediatamente o se conservan bajo argón.

1.1.2 Decapado

El material metálico pulido sufre después una etapa de decapado en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{HF}/\text{HNO}_3$ (88/2/10). La solución utilizada para este lavado es una mezcla de agua, de una solución acuosa de ácido fluorhídrico a 24 M y de una solución acuosa de ácido nítrico a 10 M de proporciones respectivas (88/2/10) (v/v/v), agitada durante 1 minuto. Las muestras son secadas después en estufa a 60°C.

1.1.3 Oxidación

El material metálico decapado es sometido después a una etapa de oxidación por tratamiento químico. El material metálico se sumerge así en una mezcla de ácido sulfúrico concentrado H_2SO_4 y de peróxido de hidrógeno H_2O_2 .

Las muestras son sumergidas en un volumen v de solución de ácido sulfúrico concentrado H_2SO_4 (diluido al 50% con agua para la aleación) bajo agitación durante 1 minuto. Se añade un volumen equivalente v de peróxido de hidrógeno H_2O_2 (30% en volumen de agua), y las muestras se dejan en esta mezcla bajo agitación durante 3 minutos. Las superficies oxidadas son después aclaradas en 3 baños de agua durante 3 minutos.

Alternativamente, el material metálico decapado puede ser sometido a una etapa de oxidación por tratamiento anódico.

1.1.4 Injerto

El material metálico oxidado se sumerge después en una solución acuosa desgasificada de monómero estireno sulfonato de sodio (NaSS) a 0,7 mol/l o 0,32 mol/l. La solución en la cual se sumerge el material oxidado se expone después durante un tiempo que varía entre 15 minutos y 240 minutos en función de las muestras a unas irradiaciones UV que proceden de una fuente UV de longitud de onda de 365 nm y de 200 W de potencia. En función de la distancia entre la lámpara y el material metálico (de 5 cm a 30 cm), la potencia surfácica varía entre 72 $mW.cm^{-2}$ y 226 $mW.cm^{-2}$.

1.2. Caracterización:

La presencia de los polímeros injertados en la superficie se ha medido mediante diferentes métodos.

1.2.1. Método colorimétrico con azul de toluidina (BT)

Las muestras metálicas injertadas son puestas en contacto con una solución de BT a $5 \cdot 10^{-4}$ M (ajustada a pH 10 gracias a sosa) a la temperatura de 30°C durante 6 horas. Esta etapa corresponde a la complejación del BT con las unidades monoméricas del polímero injertado. Las muestras son aclaradas después abundantemente con una solución de hidróxido de sodio $1 \cdot 10^{-3}$ M para eliminar el BT no complejado. Se detienen los aclarados cuando la solución es incolora. El BT complejado se descompleja después mediante una solución de ácido acético al 50% que se deja en contacto con las muestras de titanio durante 24 horas. La solución obtenida se dosifica por espectrofotometría con la ayuda de un espectrofotómetro Perkin Elmer Lambda 25 (Biomacromoleculas 2006, 7, 755-760).

1.2.2. Infrarrojo con transformada de Fourier en reflexión total atenuada (ATR-FTIR)

Las muestras son directamente analizadas (sin preparación) por ATR-FTIR en un aparato Perkin Elmer, spectrum Two.

1.2.3. Medición de ángulo de contacto

Las mediciones de los ángulos de contacto se realizan a partir de una gota de agua depositada en la superficie de las muestras oxidada o injertada a través del aparato KRUSS: DSA100 que permite conocer las modificaciones del carácter hidrófilo o hidrófobo de la superficie.

1.3. Resultados

1.3.1 Validación del injerto

Para las muestras obtenidas mediante la realización del procedimiento descrito en el punto 1.1., las bandas características del grupo sulfonato a 1180 cm^{-1} y 1128 cm^{-1} , así como el doblete de vibraciones a 1010 cm^{-1} y 1040 cm^{-1} , la vibración simétrica a 1040 cm^{-1} se observan en el espectro infrarrojo en reflexión total atenuada (ATR-FTIR, véase la figura 3).

1.3.2 Importancia de la etapa de oxidación

La medición de la cantidad de polímeros poliNaSS injertados en la superficie del titanio se ha realizado complejando los grupos sulfonato de los polímeros con azul de toluidina, al mismo tiempo en unas muestras que han sufrido el procedimiento descrito en el punto 1.1 (es decir pulido, decapado, oxidación), pero también sobre unas muestras de material metálico que no han sufrido una etapa de oxidación (es decir, sólo pulido y decapado).

Así, para las muestras que han sufrido la totalidad del procedimiento descrito en el punto 1.1., se observa una tasa de injerto del orden de $8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ (véase la figura 2) mientras que las muestras que no han sufrido la etapa de oxidación controlada presentan una tasa de injerto de $0,62 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

5 La oxidación del material metálico por oxidación química, así como por oxidación anódica, dan unos resultados satisfactorios.

10 Se debe observar que una muestra de material de titanio oxidado sumergido en una solución de poliNaSS (por ejemplo Acros, Mn = 70000 g/mol, n° lote: A012503701, CAS: 24704-18-1) a una concentración de 0.7 mol/l y después abundantemente lavado por aclarado con agua, pero no sometido a una etapa de injerto propiamente dicha, dan unos valores de $0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ por medición por complejación con azul de toluidina. Este experimento permite apartar la hipótesis de una simple adsorción del polímero en la superficie del material metálico (por ejemplo de titanio) oxidado.

15 En conclusión, la etapa de oxidación es esencial para la obtención de un material metálico injertado según la invención. Permite aumentar en un factor 25 (7,7 frente a $0,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$) la tasa de injerto con respecto a un injerto sobre una superficie metálica que presenta una oxidación natural.

20 1.3.3. Propiedades medidas

En un material de titanio "puro" (es decir titanio de partida no injertado, es decir que no ha sufrido el procedimiento de la invención), el ángulo de contacto es de $59 \pm 5^\circ$.

25 Las muestras de material injertado obtenido según el procedimiento descrito en el punto 1.1. presentan un valor de ángulo de contacto igual a $15 \pm 2^\circ$, es decir una bajada del ángulo de contacto de 44° entre la superficie no tratada y la superficie injertada.

30 En conclusión, los materiales metálicos injertados obtenidos según el procedimiento de la invención poseen una superficie mucho más hidrófila que los materiales metálicos no injertados y esto ha sido posible en particular gracias a la etapa previa de oxidación.

Ejemplo 2: Importancia del tiempo entre el decapado y la oxidación

35 2.1. Protocolo

El material metálico es, en este ejemplo, un material de titanio. Se utilizan 15 muestras de dicho material metálico.

40 Las superficies de las 15 muestras de material metálico de titanio son pulidas en primer lugar y después sufren una etapa de decapado en una mezcla $\text{H}_2\text{O}/\text{HF}/\text{HNO}_3$ (88/2/10).

Las 15 muestras decapadas son sometidas después a una etapa de oxidación.

45 Después de un periodo de espera que varía de 2 horas a 16 horas, las 15 muestras oxidadas son sometidas después a la etapa de injerto en una solución acuosa de monómero estireno sulfonato de sodio (NaSS).

Las otras condiciones utilizadas son idénticas a las descritas en el ejemplo 1.

50 2.2. Resultados

La figura 4 muestra que el tiempo entre el final del decapado y el principio de la oxidación tiene una importancia sobre la tasa de injerto según el método de la invención.

55 Si 16 horas o más separan el final de la etapa de decapado del principio de la etapa de oxidación, entonces la tasa de injerto no es óptima (por ejemplo $1,09 \mu\text{g}/\text{cm}^2$).

Así, es preferible realizar la etapa de oxidación bastante rápidamente después de la etapa de decapado.

Ejemplo 3: Influencia del tiempo de irradiación sobre la tasa de injerto

60 3.1. Protocolo

El material metálico en este ejemplo es un material de titanio.

65 Se utilizan 15 muestras de dicho material metálico.

Las superficies de las 15 muestras de material metálico de titanio son pulidas en primer lugar.

Las 15 muestras sufren después una etapa de decapado en una mezcla $H_2O/HF/HNO_3$ (88/2/10).

5 Las 15 muestras decapadas son sometidas después a una etapa de oxidación por tratamiento químico.

Las 15 muestras oxidadas son sometidas después a la etapa de injerto en una solución acuosa de monómero estireno sulfonato de sodio (NaSS).

10 Las otras condiciones utilizadas son idénticas a las descritas en el ejemplo 1.

3.2. Resultados

15 La tasa de injerto del poliNaSS en la superficie de las 15 muestras de titanio ha sido estudiada complejando los grupos sulfonato de los polímeros con azul de toluidina.

Los resultados presentados en la tabla 1 y la figura 5 muestran que los resultados óptimos, es decir una tasa de injerto superior a $1,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$, se obtienen en este caso para una irradiación UV comprendida entre 30 y 120 minutos.

20

Tabla 1

Tiempo (min)	Media ($\mu\text{g}.\text{cm}^{-2}$)
15	0,43
30	2,91
45	4,19
60	6,79
90	3,15
120	2,18
180	1,15
240	1,09

Ejemplo 4: Influencia de la potencia surfácica de irradiación UV sobre la tasa de injerto

25

4.1. Protocolo

El material metálico es, en este ejemplo, un material de titanio o una aleación de titanio.

30 Se utilizan 15 muestras de dicho material metálico.

Las superficies de las 15 muestras de material metálico de titanio o de aleación de titanio sufren una etapa de decapado.

35 Las 15 muestras decapadas son sometidas después a una etapa de oxidación.

Las 15 muestras oxidadas son sumergidas después en una solución acuosa de monómero estireno sulfonato de sodio (NaSS).

40 La solución en la que se sumerge el material oxidado es expuesta después durante 45 minutos en unas distancias que varían entre 5 cm y 30 cm a irradiaciones UV que proceden de una fuente UV de 200W de longitud de onda de 364 nm, de potencia surfácica que varía así entre $72 \text{ mW}.\text{cm}^{-2}$ y $226 \text{ mW}.\text{cm}^{-2}$.

Las otras condiciones utilizadas son idénticas a las descritas en el ejemplo 1

45

4.1. Resultados

La figura 6 muestra que una potencia surfácica superior a $72 \text{ mW}.\text{cm}^{-2}$ es necesaria para inducir un injerto satisfactorio sobre el material metálico.

50

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento de injerto directo de polímeros bioactivos sobre un material metálico protético de titanio o de aleación de titanio, que comprende las etapas siguientes:
- 5 a) la oxidación de la superficie del material metálico, que conduce a una superficie oxidada del material metálico;
- 10 b) el injerto de un polímero a partir de la superficie oxidada de dicho material metálico, por polimerización radicalaria de un monómero puesto en presencia de la superficie oxidada del material metálico, comprendiendo dicha polimerización radicalaria una etapa de cebado y una etapa de propagación,
- siendo dicha etapa de cebado efectuada por irradiación UV con una fuente UV que difunde una potencia en la superficie del material superior a 72 mW.cm^{-2} ,
- 15 siendo dicha irradiación UV realizada durante un tiempo superior a 30 minutos e inferior a 180 minutos,
- conduciendo dicho procedimiento a un material metálico protético de titanio o de aleación de titanio injertado de polímeros bioactivos.
- 20 2. Procedimiento según la reivindicación 1, caracterizado por que dicha etapa de cebado se efectúa mediante irradiación UV con una fuente UV que difunde una potencia comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 20 W.cm^{-2} .
3. Procedimiento según la reivindicación 1 o 2, caracterizado por que dicha etapa de cebado se efectúa mediante irradiación UV con una fuente UV durante un tiempo inferior o igual a 90 minutos.
- 25 4. Procedimiento según una de las reivindicaciones 2 a 3, caracterizado por que dicha etapa de cebado se efectúa mediante irradiación UV con una fuente UV que difunde una potencia comprendida entre 72 mW.cm^{-2} y 226 mW.cm^{-2} .
- 30 5. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 4, caracterizado por que dicha etapa de cebado se efectúa sin calentamiento adicional a la irradiación UV.
6. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 5, caracterizado por que la concentración de monómero(s) en la solución está comprendida entre 0.2 y 1 mol.l^{-1} .
- 35 7. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 6, caracterizado por que el material metálico es una aleación de titanio a base de níquel, vanadio, aluminio, niobio, y/o molibdeno, en particular una aleación de titanio, de aluminio y de vanadio, típicamente la aleación TiAl_6V_4 .
- 40 8. Procedimiento según una de las reivindicaciones 1 a 7, caracterizado por que dicho monómero es una olefina.
9. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el monómero es el estireno sulfonato de sodio (NaSS).
- 45 10. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 8, caracterizado por que el monómero se selecciona de entre los sulfonatos, los fosfonatos y/o los carboxilatos, preferentemente se selecciona de entre el ácido acrílico, el ácido metacrílico, el metacrilato de metilo (MMA), la acrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo) (NaAS), la metacrilamida de N-(sulfonato de sodio fenilo) (NaMS), el metacrilato de etilenglicol, el metacrilato fosfato, el metacrilato-di-isopropilideno, el vinilbencilfosfonato (VBP), 2-[4-(dihidroxifosforil)-2-oxa-butil]acrilato de etilo (MA154), o sus mezclas.
- 50 11. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, caracterizado por que dicha polimerización radicalaria se realiza en ausencia de oxígeno.
12. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 11, caracterizado por que la etapa de cebado se efectúa previamente o de manera concomitante a la etapa de propagación.
- 60 13. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 12, caracterizado por que comprende una etapa de decapado realizada previamente a la etapa de oxidación, siendo el tiempo entre el final de la etapa de decapado y el principio de la etapa de oxidación inferior a 16 horas, preferentemente inferior a 12 horas.
- 65 14. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13, caracterizado por que la etapa a) de oxidación se realiza por tratamiento del material con una solución acuosa que comprende un oxidante y un ácido, preferentemente una mezcla H_2SO_4 y H_2O_2 .

15. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, caracterizado por que la etapa a) de oxidación se realiza por tratamiento anódico.
- 5 16. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 15, caracterizado por que el material metálico injertado posee una tasa de injerto de dicho polímero superior a $1,5 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$, preferentemente superior a $3 \mu\text{g}\cdot\text{cm}^{-2}$.

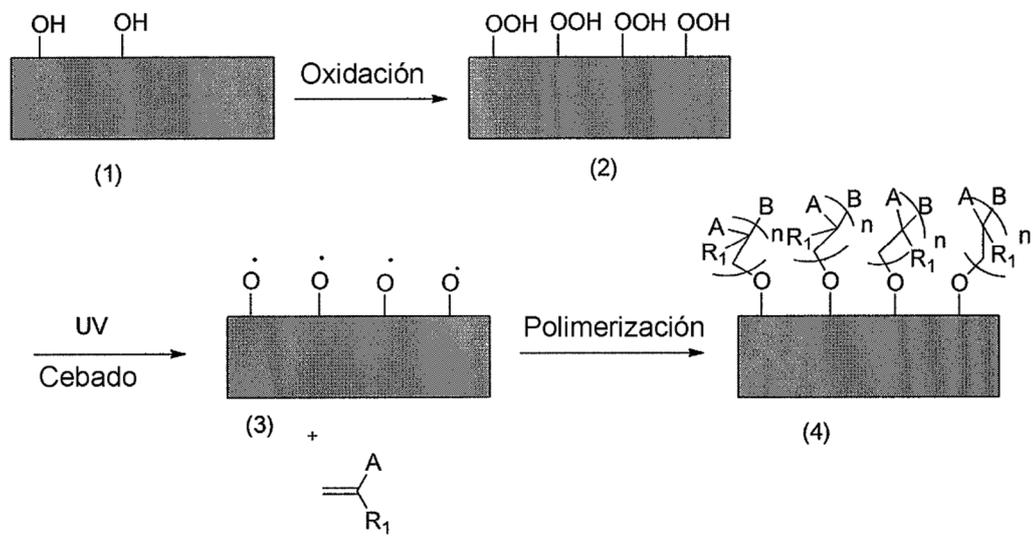


Figura 1

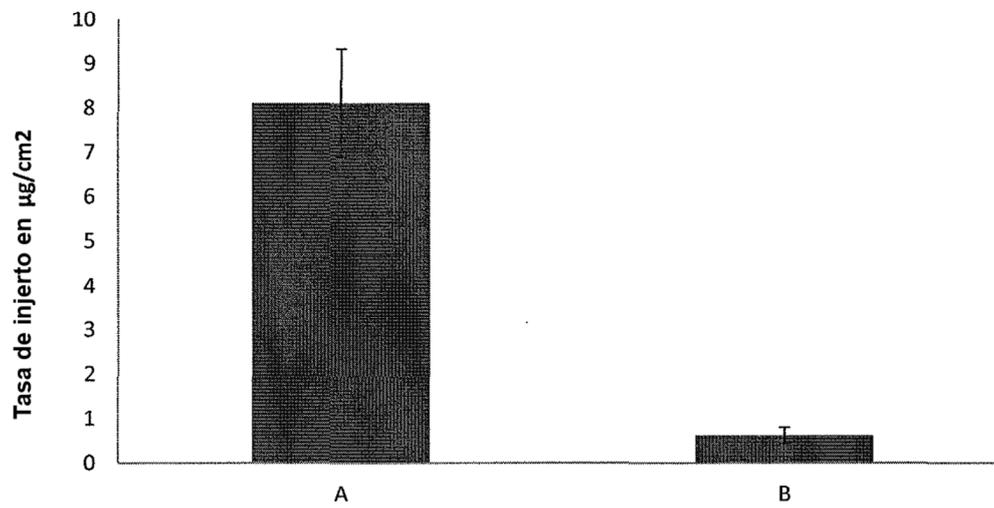


Figura 2

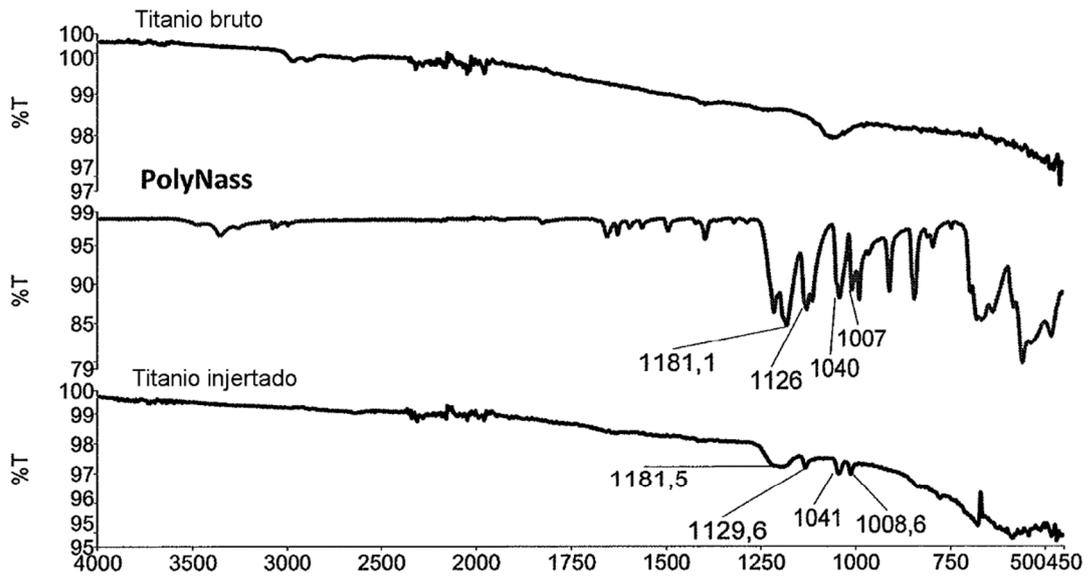


Figura 3

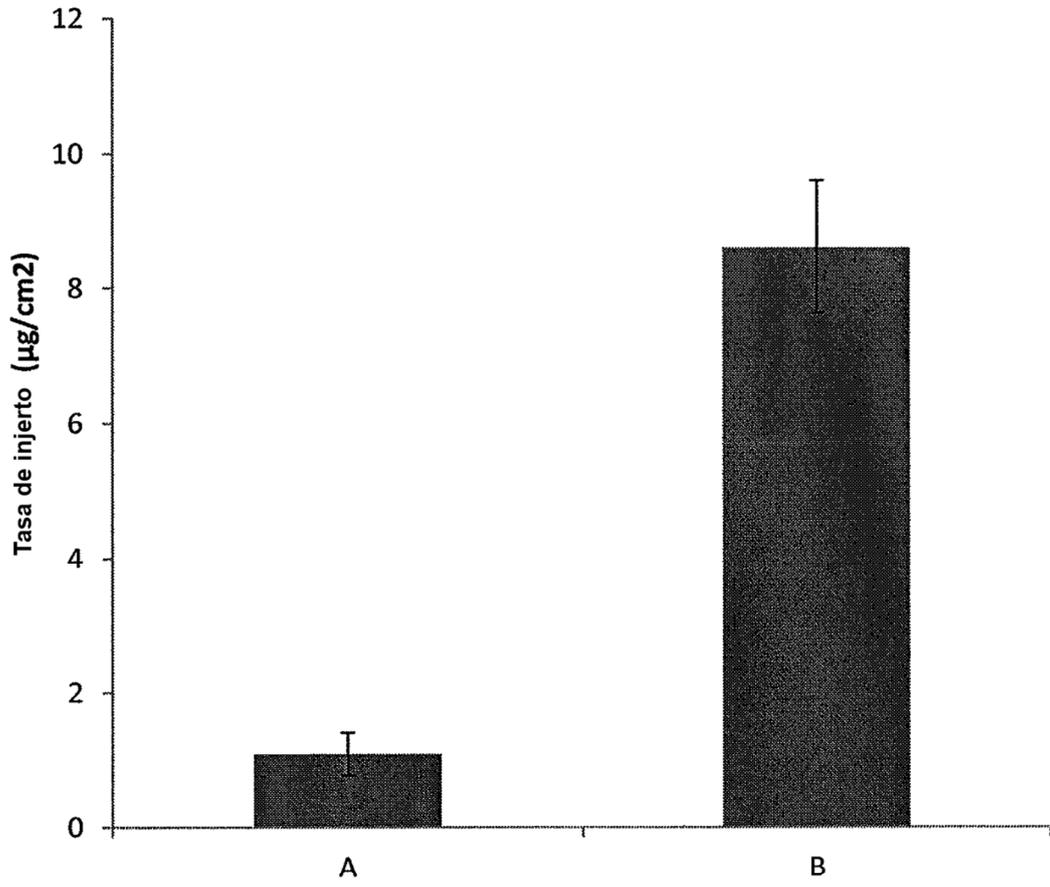


Figura 4

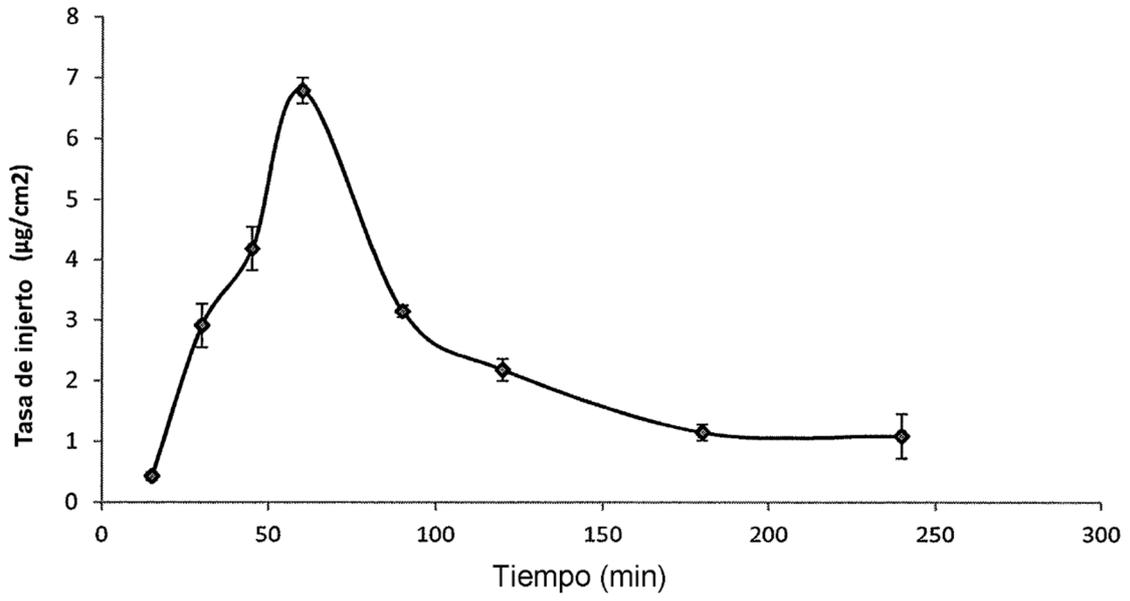


Figura 5

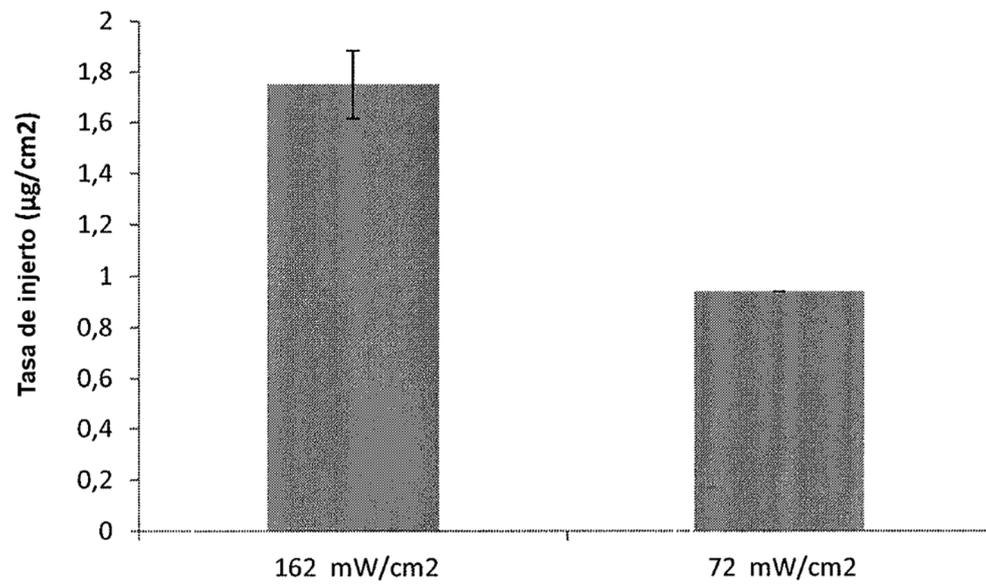
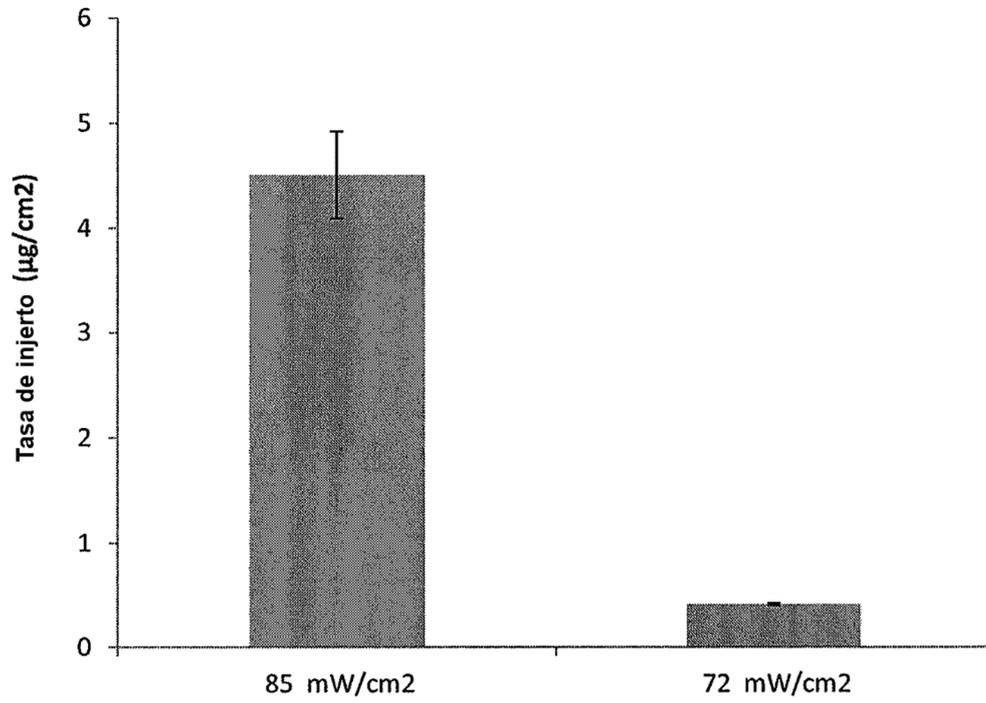


Figura 6