



República Federativa do Brasil
Ministério do Desenvolvimento, Indústria
e do Comércio Exterior
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0716805-5 A2



(22) Data de Depósito: 11/09/2007
(43) Data da Publicação: 05/11/2013
(RPI 2235)

(51) Int.Cl.:
B24C 11/00
A61F 2/30
A61L 27/54

(54) Título: MÉTODO DE DOPAR SUPERFÍCIES

(57) Resumo:

(30) Prioridade Unionista: 11/09/2006 IE 2006/0669,
06/04/2007 US 60/910,464, 06/04/2007 US 60/910,464

(73) Titular(es): Enbio Limited

(72) Inventor(es): Donncha Haverty, John Gerard O'Donoghue

(74) Procurador(es): Dannemann, Siemsen, Bigler &
Ipanema Moreira

(86) Pedido Internacional: PCT US2007078197 de
11/09/2007

(87) Publicação Internacional: WO 2008/033867 de
20/03/2008

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**MÉTODO DE DOPAR SUPERFÍCIES**".

Pedido Relacionado

5 Este pedido reivindica o benefício de prioridade sob 35 U.S.C. § 119 para o Pedido provisório U.S. nº 60/910.464, registrada em 6 de abril de 2007, cuja descrição está aqui incorporada como referência.

Campo da Invenção

10 A presente invenção refere-se a métodos de bombardeamento de superfícies de produtos, tais como equipamentos médicos, com dopantes.

Antecedentes da Invenção

15 O bombardeamento de superfícies metálicas com os assim chamados materiais abrasivos está descobrindo e aumentando o número de pedidos técnicos nos últimos anos. Técnicas tais como jateamento abrasivo, jateamento de granalha, jateamento de areia, jateamento por martelamento ("shot-peening"), e micro abrasão caem nessa categoria de técnica de tratamento de superfície. Em cada uma dessas técnicas, geralmente, um material abrasivo granalha ou areia, é misturado com um fluido e entregue a alta velocidade para colidir com a superfície a ser tratada. A técnica usada
20 para entregar o material abrasivo pode ser classificada como úmida ou seca, dependendo da escolha do meio fluido usado para entregar o abrasivo à superfície, geralmente água ou ar, respectivamente. O termo genérico "bombardeamento abrasivo" é usado para referir a todas essas técnicas nesta especificação.

25 Pedidos dessas tecnologias incluem corte de metal, superfícies metálicas para trabalho a frio para induzir características e deformação desejáveis e o pré-tratamento de superfícies para induzir a textura desejável (rugosidade de superfície) com o propósito de aumentar a adesão de outros materiais de revestimento. (Vide Solomon e outros, Welding research, 2003, **Outubro**: pp. 278-287; Momber e outros, Tribology International, 2002.**35**: pp. 271-281; Arola e outros, J. Biomed Mat. Res., 2000.**53**(5): pp. 536-546; e Arola e Hall, Machine Science and technology, 2004.**8**(2): pp. 171-192). Um

30

exemplo desse último deve ser encontrado no setor biomédico onde implantes de titânio são jateados com granalha com alumina ou sílica para alcançar um nível ótimo de rugosidade de superfície que maximizará a adesão de revestimentos de hidroxiapatita (HA) pulverizada com plasma na superfície dos implantes. Implantes revestidos com HA são desejáveis devido às propriedades biomiméticas da camada de apatita mas uma ótima resistência de ligação entre a superfície de titânio e a camada de apatita é também necessária.

Foi sabido por algum tempo que, durante o bombardeamento dessas superfícies, alguns desses materiais abrasivos tornam-se impregnados na própria superfície do metal, o que gerou algum interesse nessas técnicas como possíveis candidatas para modificação da química de superfícies em geral (vide Arola e outros e Arola e Hall, acima). Novamente com referência ao setor biomédico, um estudo encarou o jateamento com granalha como um meio de colocar uma camada de hidroxiapatita diretamente sobre uma superfície de titânio em um esforço para evitar o processo caro de jateamento por spray de plasma. Ishikawa, K. e outros, *Blast coating method: new method of coating titanium surface with Hydroxiapatite at room temperature*. J. Biomed. Mat. Res., 1997.**38**: pp. 129-134. Nesse estudo, a distribuição de partículas de HA de tamanho não-especificado foi usada como abrasivo. Entretanto, dado que a camada de apatita depositada poderia ser removida com um regime de lavagem benigna, parece que uma forte ligação com a superfície do metal não foi alcançada.

Choi e outros (KR20030078480) refere-se ao uso de partículas de fosfato de cálcio simples como meio de jateamento com granalha com o propósito de incrustar a granalha na superfície dos implantes dentais mas partículas acima de 190 μm são descritas.

A patente norte-americana nº 6.502.442 ([6]) refere-se ao uso de HA sinterizado como o abrasivo usando-se água como meio fluido. Alguma impregnação de HA foi alcançada nesse caso, uma vez que o HA foi processado termicamente.

Muller e outros (US2004158330) descreveu partículas de jateamento

mento compreendendo fosfato de cálcio contido em uma matriz opaca. Outras descrições (por exemplo, patente norte-americana nºs 4.752.457 e 6.210.715) descrevem métodos de produção de microesferas de fosfato de cálcio geralmente compreendendo um componente polímero e métodos complexos de produção do mesmo, mas sua eficácia como meio de jateamento não foi elucidada.

O sistema Rocatec® para a silicização de superfícies metálicas e outras superfícies também usa partículas individuais tendo componentes múltiplos. Essa tecnologia é usada extensivamente na área dental. Nesse caso, uma partícula de alumina tendo uma camada externa aderente de sílica é projetada em uma superfície pré-rugosa e no impacto o calor local gerado na vizinhança do impacto faz com que a camada externa da sílica fragmentada se torne fundida à superfície em um processo referido como ceramicização.

Bru-Magniez e outros (patente norte-americana nº 6.431.958) descreveu materiais abrasivos duros com múltiplas camadas estratificadas para uso em técnicas de bombardeamento de jateamento abrasivo para modificar superfícies. Nesse caso o propósito do processo era incrustar ou ligar a camada estratificada em torno das partículas abrasivas à superfície sendo tratada. A camada externa compreende pelo menos um polímero enquanto o material núcleo cerâmico de escolha é um óxido, carboneto, nitreto ou carbonetos.

Foi proposto o uso de camadas poliméricas estratificadas múltiplas. Lange e outros (patente norte-americana nº 6.468.658) descreveram uma partícula composta de um material núcleo base e uma camada aderente externa de dióxido de titânio para propósitos de jateamento.

Outras pedidos de bombardeamento abrasivo com os propósitos de modificação de superfície podem ser descobertos no setor biomédico tal como, por exemplo, o uso de microabrasão para limpar a escória óxida dos suportes dos stents coronários usinados a laser e a impregnação das superfícies dos marca-passos e desfibriladores com sílica para aumentar a adesão de outros revestimentos polímeros ao equipamento.

Uma associação entre esses exemplos é o uso de um único tipo de partícula sólida na corrente fluida.

O recente interesse significativo na tecnologia de modificação de superfície no que se refere a equipamentos biomédicos é abastecido pelo sucesso do Drug Eluting Stent (DES). Desde a introdução de técnicas endovasculares nas estratégias de revascularização nos anos 90 mudaram dramaticamente nos últimos anos. Entretanto, a re-ocorrência de estenose no stent (ISR) permanece um problema em que a ruptura do revestimento do vaso no local do stent pode provocar a ativação de plaquetas sanguíneas, a secreção de mediadores de inflamações e eventualmente a formação de células musculares lisas (SMC), um processo análogo à formação de cicatriz em torno de um local ferido. Além disso, como o stent também contata o sangue, ele não deve induzir a reação a um corpo estranho (FBR) nos tecidos ou das células corporais, isto é, ele deve ser biocompatível. O DES usa a tecnologia de modificação de superfície para combater esses problemas em que a superfície do stent é usada para entregar agentes ativos (agentes antirestenose e antitrombose) geralmente em uma matriz polímera localmente ao local do equipamento onde eles são mais necessários. Essa tecnologia foi desbravada pela Cordis com seu stent Cypher que recebeu a aprovação da FDA em 2003. Desde então um número de outros DES apareceram no mercado, todos visando a redução de ISR e trombose nos pacientes que tenham procedimentos de intervenção coronária percutânea (PCI). Todos esses equipamentos ativos usam uma matriz polímera para levar o fármaco na superfície do stent e controlar suas características de eluição *in vivo*.

Entretanto, surgiram problemas com o DES atribuídos a um número de fatores, entre eles, alcançar o controle adequado das características de eluição do(s) fármaco(s). A matriz polímera (que degrada com o tempo para liberar o fármaco e os produtos de degradação do polímero) foi identificada como um possível culpado em pacientes com hipersensibilidade. Assim, há esforços contínuos para desenvolver novos métodos para controlar a entrega e eluição dos fármacos.

Um grande corpo da técnica anterior na área de stents foi dire-

cionado para alcançar revestimentos passivos na superfície do stent para controlar o ISR. Esses incluem tais processos como nitruração e carbonitruração, o uso de revestimentos de carbono e carboneto de silício bem como processos para espessar ou aumentar a camada de óxido nativo na superfície dos materiais do stent incluindo oxidação, implantação de íon e tratamentos eletroquímicos tais como eletropolimento e eletrodeposição com metais inertes. Todos esses processos, entretanto, têm um número de desvantagens e nenhuma técnica de tratamento como tal fornece a superfície ideal para resultados clínicos ótimos.

Uma outra área de relevância é a área de formação de biopelículas nas superfícies de equipamentos implantáveis em que as bactérias na superfície das superfícies do implante se arranjam em películas com estruturas macroscópicas tridimensionais. Nesse caso a própria película pode representar uma barreira para tratamentos antimicrobianos padrão tais como, por exemplo, o uso sistêmico de antibióticos. É relatado que a dose sistêmica de antibiótico requerida para matar infecções de biopelículas bacterianas pode ser até 1000 vezes a dose sistêmica necessária para matar suas contrapartes planctônicas em suspensão frequentemente induzindo efeitos colaterais indesejáveis e sérios nos pacientes. A entrega localizada de fármacos nas superfícies dos equipamentos implantáveis foi mencionada como um dos métodos para direcionar agentes antimicrobianos na superfície do implante onde eles são mais necessários, evitando a formação de biopelículas com a vantagem adicional do uso de dosagens muito menores que nos tratamentos sistêmicos.

Atualmente a maioria das estratégias bactericidas para entrega localizada de fármacos usa revestimentos polímeros ou microesferas polímeras incrustadas em outras matrizes transportadoras adequadas como veículos para agentes antibacterianos. Em adição, sais de fosfato de cálcio, inclusive hidroxiapatita foram propostos como veículos adequados para antibióticos. Deposição biônica foi usada para depositar camadas de apatita nano cristalinas na superfície de implantes metálicos ortopédicos que podem então ser carregados com fármacos precipitados no revestimento inorgânico

da solução em uma etapa separada (US20040131754). Tais estratégias podem ter dupla vantagem como por exemplo na área de implantes ortopédicos onde o fosfato de cálcio fornece um benefício osteocondutor nas superfícies de indução do osso em crescimento *in vivo* enquanto o antibiótico reduz o risco de formação de biopelícula, ambos os fatores contribuindo pesadamente para a necessidade de procedimentos de revisão. Entretanto, essa abordagem é limitada pela área de superfície disponível na superfície do implante uma vez que isto determina a quantidade de antibiótico que pode ser carregada. Além disso a abordagem é de múltiplas etapas uma vez que frequentemente a anexação de camadas de cerâmica envolve altas temperaturas (como, por exemplo, no caso de revestimentos de fosfato de cálcio pulverizado com plasma) ou a anexação do fármaco requer o controle preciso do pH e de outros parâmetros do processo eliminando a anexação simultânea do sal inorgânico e do agente antibacteriano. Entre os antibióticos que foram anexados às superfícies metálicas através desses métodos estão gentamicina, tobramicina, vancomicina, ampicilina, e outros.

A faixa de agentes terapêuticos que poderiam fornecer benefícios para pacientes se presentes na superfície dos implantes não é limitada a antibióticos ou imunossupressores. Vários estudos focalizaram na colocação de outros agentes terapêuticos na superfície de dispositivos implantáveis para induzir respostas *in vivo* desejáveis. Por exemplo, alguns estudos focalizaram na colocação de moléculas funcionais envolvidas nessas ondulações nas superfícies dos implantes. Essas incluem, por exemplo, proteínas, entre elas hormônios, fatores de crescimento, proteínas estruturais, e antígenos. Como um corolário disso, muito trabalho foi focalizado no projeto de peptídeos e proteínas que tenham similaridade estrutural com os locais ativos das proteínas envolvidas nas trilhas biológicas. Por exemplo, o uso de peptídeos RGD em pedidos ortopédicas, ou peptídeos bacterianos foram propostos como estratégias para combater a infecção bacteriana em casos, por exemplo, onde a bactéria tem alta resistência a antibióticos convencionais.

Como implantes médicos são cada vez mais feitos sob medida

para o paciente, eles também podem ser vistos como meio de entrega de agentes terapêuticos para o tratamento de mais outras doenças específicas do paciente, por exemplo, diabetes, cânceres e outras doenças não diretamente relacionadas à função primária do implante. Um equipamento *in vivo* proporciona a si próprio funções múltiplas em que a superfície do dispositivo torna-se um veículo para entregar agentes terapêuticos que devem ser necessários para tratar outras doenças que o paciente possa ter.

Os fatores limitativos em alcançar a capacidade de entrega dos agentes terapêuticos na superfície dos implantes geralmente envolvem engenharia e aspectos de processamento. São necessários métodos para colocar esses agentes na superfície que sejam comensuráveis com a manutenção da atividade e da integridade estrutural dos próprios agentes e o controle da química da superfície, particularmente sua eluição cinética *in vivo*. Como muitos dos agentes desejados são biológicos por natureza, os parâmetros temperatura e solução tais como pH, etc., podem apresentar barreiras à realização do benefício das estratégias de modificação de superfície acima mencionada.

A modificação de superfícies de implantes não é limitada ao campo apenas da entrega de agentes terapêuticos. Em muitos casos a mudança de superfície do dispositivo implantável pode ser necessária para o propósito de ajustar as propriedades físicas da superfície tais como, por exemplo, em dispositivos à base de titânio usados em procedimentos de intervenção coronariana, e no tratamento de calcificações patológicas tais como pedras nos rins. Deve, entretanto, ser desejável ter dispositivos com maior opacidade radiológica que os atualmente associados com esses equipamentos *in vivo*. Isto facilitaria sua imagem em ressonância radiográfica ou mesmo magnética externamente e dispensaria a necessidade de procedimentos invasivos ou endoscopias usadas atualmente com procedimentos invasivos mínimos. Exemplos incluem a dopagem de ligas de nitinol com elementos terciários pesados tais como platina, paládio ou tungstênio entre outros para aumentar a opacidade radiológica da liga resultante para pedidos biomédicos ou para outros pedidos (patente norte-americana n^{os}

7.128.757, 6.776.795, e 6.569.194).

Resumo da Invenção

A presente invenção é direcionada ao fornecimento de um processo de tratamento melhorado com o propósito de modificar as superfícies de produtos, tais como produtos metálicos com materiais desejáveis de modo a induzir pelo menos uma das características químicas, físicas e/ou biológicas naquelas superfícies.

Uma concretização fornece um método de tratamento de um substrato metálico compreendendo:

remoção de um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor a superfície metálica; e

entrega de partículas compreendendo um dopante de pelo menos um jato fluido para a superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante.

Uma concretização fornece um método de tratamento de uma superfície do produto, o método compreendendo:

entregar substancial e simultaneamente um primeiro conjunto de partículas compreendendo um dopante e um segundo conjunto de partículas compreendendo um abrasivo a partir de pelo menos um jato fluido até uma superfície em um produto para impregnar a superfície do produto com o dopante.

Em outras concretizações, o dopante pode ser polímeros, metais, cerâmicas, agentes terapêuticos, e combinações do mesmo. O produto pode ser um equipamento médico, tal como um dispositivo médico implantável.

Breve Descrição Dos Desenhos

Várias concretizações da invenção serão entendidas da descrição a seguir, das reivindicações anexas e dos desenhos anexas, nos quais:

a figura 1 é uma representação esquemática de um processo de tratamento da invenção;

a figura 2A é um espectro XPS de superfícies de titânio cp jateadas com areia apenas com HA;

a figura 2B é um espectro XPS de superfícies de titânio cp jateadas com areia com uma mistura HA:Alumina;

as figuras 3A e 3B mostram espectros XPS comparativos de níveis de núcleos de Ca 2p (figura 3A) e P 2p (figura 3B) de titânio cp jateado apenas com HA (linha fina) e titânio cp jateado com 50:50 HA:Alumina (linha grossa);

a figura 4 mostra os espectros XPS do nível do núcleo de Ti 2p na amostra jateada com 100% HA (em cima) e a amostra jateada com uma mistura 50:50 HA:Alumina (em baixo);

a figura 5 mostra mapas XPS de uma superfície de titânio cp quadrada de 0,2 x 0,2 mm mostrando (a) a concentração e distribuição de Ca na amostra jateada 50:50, (b) a concentração e distribuição de Ti na amostra jateada com areia 50:50; (c) a concentração e distribuição de Ca na amostra jateada com 100% de HA; (d) concentração e distribuição de Ti na amostra jateada com areia com 100% de HA;

as figuras 6A e 6B mostram espectros XPS comparativos dos níveis de núcleo Ca 2p e P 2p no caso de titânio Cp jateado apenas com HA (linha fina) e titânio cp jateado com 50:50 HA:contas de sílica (linha grossa);

a figura 7 é um par de varreduras de inspeção XPS de duas amostras diferentes jateadas com uma mistura 50:50 HA/contas de sílica, mostrando a capacidade de reprodução dos resultados;

a figura 8 mostra a análise bacteriana de superfícies tratadas com gentamicina/HA para (1) *Staphylococcus aureus*, (2) *Escherichia coli*, e (3) *Pseudomonas aeruginosa* onde a amostra da esquerda para cada análise é um controle negativo, e "IZ" indica a zona de inibição do crescimento;

as figuras 9A, 9B e 9C são diagramas esquemáticos de três diferentes concretizações de bocais para entregar os dopantes e o abrasivo a uma superfície.

a figura 10 mostra 3 fotografias da zona de inibição (IZ) em uma placa de ágar inoculada com *S. aureus* e exposta a um cupom de vancomicina (Chapa 1) e inoculada com *E. Coli* e exposta a Tobramicina (Chapas 2 e 3);

a figura 11A mostra espectros FTIR de amostras de contas de alumina de 100 μm duplicadas (a) e (b).

a figura 11B mostra espectros FTIR de amostras de contas de alumina de 150 μm duplicadas (a) e (b).

5 a figura 12A é um padrão de superfície XRD HA (alumina; 50 μm);

a figura 12B é um padrão de superfície XRD HA (alumina; 100 μm);

10 a figura 13 mostra espectros de pesquisa XPS para controles HA duplicados;

a figura 14 é uma imagem de SEM (microscópio de varredura eletrônica) de uma camada HÁ na superfície de um aço inoxidável (ASTM F 1586);

15 a figura 15 é um espectro de raios x dissipador de energia (EDX) para HA na superfície de um aço inoxidável (ASM F 1586);

a figura 16 é uma imagem de SEM de uma camada HA na superfície de titânio CP (ASTM F 67);

a figura 17 é um espectro EDX para HA em uma superfície de titânio CP (ASTM F 67);

20 a figura 18 é uma análise AFM (Microscópio de Força Atômica) da espessura da camada de HA na superfície de titânio CP, onde a figura 18A é uma imagem AFM e a figura 18B é a representação gráfica AFM correspondente;

25 a figura 19 é uma imagem de um SEM de micropartículas nanoporosas de SiO_2 na superfície de titânio grau 5 (Ti6AL-4V para ASTM F 136).

as figuras 20A e 20B são imagens de um SEM de uma camada HA nanoporosa na superfície de alumínio a uma ampliação de 50x (20A) e 650x (20B); e

30 a figura 21 é uma imagem de SEM de uma camada HA nanoporosa na superfície de nitinol.

Descrição Detalhada

Uma concretização fornece um processo de tratamento de impregnação de uma superfície, tal como uma superfície metálica, com um dopante. A resistência da ligação entre o dopante e a superfície e a concentração do dopante alcançada na ou sobre a superfície pode ser melhorada sobre métodos convencionais de técnicas de impregnação. A invenção refere-se a dopantes que induzem propriedades químicas, físicas ou biológicas desejáveis na superfície dos implantes biomédicos.

Geralmente o dopante é um material que está incorporado na superfície bombardeada mas não impregna extensivamente a superfície se usado como único componente sólido em tal técnica de bombardeamento. Se o material for entregue à superfície dentro de um jato fluido de alta velocidade em si próprio, não ocorrerá impregnação de superfície ou ocorrerá uma impregnação mínima. Tais circunstâncias podem surgir por um número de razões; o material pode não ter um tamanho de partícula suficiente ou ser de densidade e dureza suficiente para revestir a superfície do metal e impregnar. Pode também ser uma consequência da natureza da própria superfície.

Em muitos materiais metálicos uma camada de óxido se forma na superfície, que será mais dura que o metal ou liga principal. Superfícies metálicas (especialmente aquelas de titânio e derivadas de ligas de titânio) são naturalmente contaminadas no ar por uma variedade de contaminantes. As propriedades físicas e químicas detalhadas de qualquer superfície metálica dependem das condições sob as quais elas são formadas. A reatividade inerente do metal pode também atrair vários produtos químicos/contaminantes ambientais que oxidam a superfície. Por exemplo, o titânio é um metal altamente reativo, que é prontamente oxidado por vários meios diferentes. Isto resulta em o titânio estar sempre coberto por uma camada de óxido. Essa camada de óxido é quimicamente estável mas não sempre quimicamente inerte, uma vez que a camada de óxido pode continuar a reagir com vários reagentes em seu ambiente, por exemplo, moléculas orgânicas. Tradicionalmente, a modificação da camada de titânio/camada de óxido onde quaisquer materiais novos na camada de óxido ocorreu como

subproduto daquele processo. Em alguns casos o novo material na camada de óxido pode ser vantajoso para a funcionalidade eventual da superfície afetada; entretanto, em alguns casos o novo material pode constituir uma intrusão indesejada ("Titanium in Medicine", D.M. Brunette; P. Tengvall; M. Textor; P. Thompson. Springer, Nova Iorque, ESNB 3-540-66936-1).

A presente invenção é direcionada para a adição intencional de um material de escolha à superfície. Uma concretização tira vantagem da reatividade inerente de metais pela remoção temporária da camada de óxido sobreposta ao substrato metálico, e tratando o metal abaixo recém exposto para adicionar um novo material (um dopante). Dependendo da natureza daquele material adicionado, as propriedades da superfície do produto metálico podem ser ajustadas de acordo com os requisitos funcionais pretendidos.

O titânio e suas ligas formam uma camada de óxido na superfície. Essa camada de óxido é tipicamente inerte e não-reativa, enquanto o titânio em si é altamente reativo e formará instantaneamente uma camada de óxido na exposição ao ambiente atmosférico. A formação de uma camada de óxido é frequentemente uma propriedade desejada de um dispositivo de implante.

Exemplos de dopantes no setor de dispositivos biomédicos incluem, por exemplo, hidroxiapatita, polímeros de eluição de fármacos, e outros sistemas de entrega de fármacos. E o produto a ser impregnado compreende um metal tal como, por exemplo, titânio, aço, cobalto, cromo, e suas ligas.

Consequentemente, uma concretização da presente invenção fornece um método de tratamento de um substrato metálico compreendendo:

remoção de um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor uma superfície metálica; e

entrega de partículas compreendendo um dopante de pelo menos um jato de fluido à superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante.

Em uma concretização, a superfície metálica é suficientemente reativa na presença de ar que uma nova camada de óxido pode se formar, evitando assim a adição do dopante a uma camada de superfície metálica. Em uma concretização, a presente invenção envolve a adição do dopante antes da reoxidação da superfície metálica recém formada. Em uma concretização, a etapa de remover a superfície do óxido metálico é executada sob uma atmosfera inerte. Em outra concretização, a remoção é executada substancialmente simultaneamente com a entrega, de forma que a superfície metálica não é substancialmente oxidada antes da entrega.

A camada de óxido do metal pode ser removida por uma variedade de técnicas. Em uma concretização, a remoção compreende jatear abrasivamente a superfície óxida do metal. A etapa de jatear abrasivamente em si pode ser executada por um número de métodos, por exemplo, jateamento de areia, micro jateamento, jateamento com jato de água, e jateamento por martelamento ("shoot peening"), conforme discutido em maiores detalhes abaixo, bem como quaisquer outros meios de bombardeamento abrasivo conforme conhecido na técnica. Em uma concretização, a etapa de jatear abrasivamente é executada substancialmente simultaneamente com a etapa de entrega das partículas compreendendo o dopante, por exemplo, duas correntes de partículas podem ser alvidadas na superfície de óxido do metal onde uma corrente jateia abrasivamente a superfície de óxido para expor a nova superfície metálica e a outra corrente bombardeia a nova superfície metálica com dopante.

Em outra concretização, a remoção é selecionada entre pelo menos uma etapa de perfuração, corte, conformação, moagem, microusinagem, fricção, trituração, polimento e erosão. Em outra concretização, a remoção é selecionada de pelo menos uma etapa de causticação ácida, causticação alcalina, e tratamento com peróxido de hidrogênio. Em ainda outra concretização, a remoção compreende um tratamento a laser selecionado entre ablação, marcação/causticação, soldagem, corte, e revestimento. Em outra concretização, a remoção compreende um tratamento com plasma selecionado entre causticação e limpeza.

Conforme declarado acima, em certas das concretizações descritas aqui, o processo de remoção de óxido pode ser executado em um ambiente inerte para expor a nova superfície metálica por um tempo suficiente para conduzir o processo de tratamento, por exemplo, a adição de um novo material à superfície antes da re-exposição da superfície a um ambiente rico em oxigênio. Nesse momento, a camada de óxido pode se regenerar, mas influenciada/modificada pelo(s) dopante(s) capturado(s) adicionado(s).

Em uma concretização, o equipamento para remoção da camada de óxido antes, ou substancialmente simultaneamente, do bombardeamento da superfície pode ser incorporado com o jato de fluido uma unidade de um único grupo ou pode ser incorporado na linha de produção. O equipamento pode ser usado em um ponto de uso onde constituiria uma máquina com base em cirurgia asséptica que um cirurgião poderia usar em uma sala de operação para modificação da superfície personalizada/prescrita antes da implantação do dispositivo no paciente. Cartuchos descartáveis veículos / filtros de dopantes podem ser usados para evitar contaminação cruzada terapêutica e para facilidade de limpeza.

Se o dopante for entregue simultaneamente à superfície com um abrasivo impactando com suficiente energia (um material com tamanho de partícula, densidade e dureza suficientes) para afetar a camada de óxido, uma janela de oportunidades pode ser criada onde o material dopante pode ser recolhido pela superfície antes da camada de óxido se reformar em torno dele. O material dopante pode tornar-se fortemente ligado à camada de óxido da superfície. Assim, a superfície pode ser impregnada com materiais que transmita propriedades desejáveis à superfície em uma forma de custo eficaz a temperaturas comuns. Além disso, a energia dissipada no local de impacto do abrasivo pode ser suficiente para o dopante tornar-se cerâmico ou aglutinado à superfície. Consequentemente, uma concretização fornece um método de tratamento da superfície de um produto, o método compreendendo a entrega simultaneamente de um primeiro conjunto de partículas compreendendo um dopante e um segundo conjunto de partículas compreendendo um abrasivo de pelo menos um jato fluido para uma superfície de

um produto para impregnar a superfície do produto com o dopante.

Uma concretização da presente invenção refere-se à impregnação de superfícies metálicas com um material de escolha (aqui após o dopante) usando-se técnicas de bombardeamento abrasivo convencional pela
5 mistura de dopantes com um material abrasivo (areia ou brita) de escolha na superfície. O abrasivo, colidindo com a superfície com força suficiente para afetar a camada de óxido ou então deformar a superfície a ser tratada, cria uma janela de oportunidades onde o(s) dopantes(s) pode(m) ser recolhido(s) pela superfície ou incorporados na, ou sobre a, superfície.

10 As concretizações da invenção são abrangidas, mas não limitadas, pela representação esquemática da invenção na figura 1. A figura 1 (esquerda) mostra esquematicamente um jato fluido (bocal) 2 que entrega simultaneamente uma corrente 3 compreendendo um conjunto de partículas abrasivas 4 e um conjunto de partículas dopantes 6. Os conjuntos de partículas
15 4 e 6 bombardeiam uma superfície 10 de um substrato 8. Em uma concretização, o substrato 8 é um substrato metálico e a superfície 10 é uma camada de óxido. Como resultado do bombardeamento pelas partículas abrasivas 4, a superfície da camada de óxido é interrompida, e rompe na camada de óxido 10 resulta na exposição de uma nova superfície 10a do substrato 8 (centro). No caso de um substrato metálico, a superfície recém exposta é uma superfície metálica. À medida que a corrente de partículas 3
20 continua a colidir com o substrato 8, as partículas de dopante 6 (direita) são integradas na superfície 10 do substrato 8. Onde o substrato é um substrato metálico, uma nova camada de óxido 10 se forma novamente em torno das partículas de dopante 6.
25

Em certas concretizações, os materiais dopantes incluem, mas não estão limitados a, materiais desejados em uma superfície de implante com o propósito de dirigir e melhorar a interação do implante com o tecido corporal. O dopante pode compreender materiais tais como polímeros, metais,
30 cerâmicas (por exemplo, óxidos metálicos, nitretos metálicos), e suas combinações, por exemplo, misturas de dois ou mais dos mesmos.

Dopantes exemplares incluem fosfatos de cálcio modificados,

incluindo $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$, $\text{CaHPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$, CaHPO_4 , $\text{Ca}_8\text{H}_2(\text{PO}_4)_6 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, $\alpha\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$, $\beta\text{-Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ ou qualquer fosfato de cálcio modificado contendo carbonato, cloreto, fluoreto, silicato ou ânions de aluminato, prótons, potássio, sódio, magnésio. Bário ou cátions de estrôncio.

- 5 Outros dopantes exemplares incluem titânia (TiO_2), zircônia, hidroxiapatita, sílica, carbono, e quitosano/quitina.

Em uma concretização, o dopante é uma combinação de um meio de transporte do agente e pelo menos um agente terapêutico (incluindo biomoléculas e produtos biológicos). Veículos potenciais para agentes terapêuticos incluindo antibióticos, imunossuppressores, peptídeos antigênico, peptídeos bacterianos, proteínas estruturais e funcionais, foram descritos na Patente norte-americana nº 6.702.850. Revestimentos de fosfato de cálcio podem também ser usados como veículos de fármacos (vide as Patente norte-americanas nºs 6.426.114, 6.730.324 e a Pedido Provisório U.S. nº 60/410.307, cujas descrições estão aqui incorporadas como referência). Dopantes que podem agir como meio de transporte do agente incluem nanoporosas, mesoporosas, nanotubes, micropartículas de vários materiais incluindo hidroxiapatita, sílica, carbono e titânia (TiO_2) capaz de transportar agentes terapêuticos, biomoléculas e produtos biológicos. Substâncias em partículas e pós (por exemplo, pó de titânia) podem ser ou adesivamente ligados ou covalentemente anexados (presos) aos agentes terapêuticos, biomoléculas e produtos biológicos.

Compostos de meios e veículos (por exemplo, sinterizados em conjunto), e combinações de veículos podem transportar fármacos e produtos biológicos e podem controlar perfis de eluição.

Outros dopantes exemplares incluem titanato de bário, zeólitos (alumino-silicatos), inclusive zeólitos silicioso e zeólitos contendo pelo menos um componente selecionado entre fósforo, sílica, alumina, zircônia, carbonato de cálcio, vidro biocompatível, vidro de fosfato de cálcio. O dopante pode também ser um fator de crescimento consistindo em fatores de crescimento epidérmico, fatores de transformação do crescimento α , fator de transformação do crescimento β , fatores de crescimento da varíola, fatores de cresci-

mento do fibroblasto, fatores de crescimento semelhantes à insulina, fatores de crescimento derivados de plaquetas, fatores de crescimento derivados de cartilagem, interleucina-2, fatores de crescimento e células nervosas, fatores de crescimento de células hematopoiéticas, fatores de crescimento de linfócitos, proteínas morfogênicas de ossos, fatores osteogênicos, ou fatores condrogênicos.

Em uma concretização o dopante é hidroxiapatita depositada em uma superfície de titânio. Tanto HA quanto TiO_2 constituem excelentes biointerfaces biocompatíveis, ambas sendo bioestáveis e seguras no corpo. Ambas podem ser chamados de bioreativos pelo fato de que eles podem induzir respostas específicas em certos tecidos, particularmente tecidos ósseos. A superfície resultante da deposição de HA no titânio conforme entregue pela técnica de micro-jateamento combina os benefícios de ambos os materiais. O TiO_2 não é totalmente coberto pelo dopante (HA) e portanto ainda presente no tecido biológico, enquanto o HA fixado sobre e na superfície não é desnaturado pelo processo de deposição e portanto transporta todo o seu benefício ao tecido envolvente. Dessa maneira, os diferentes benefícios de ambos os biomateriais podem ser empregados na biointerface e quando também combinado com a textura/morfologia da superfície melhor adequada para a funcionalidade pretendida do implante, e além disso a disponibilidade de um mecanismo entrega de fármaco, pode fornecer vários métodos para ajustar o perfil terapêutico, de composição e morfológico disponível para o paciente usuário final.

Em uma concretização, o dopante é um agente terapêutico. O agente terapêutico pode ser entregue como uma partícula, ou imobilizada em um material de veículo. Materiais veículos exemplares incluem quaisquer dos outros dopantes listados aqui indol e ácidos indeno acéticos (indometacina, sulindac e etodalac), ácidos heteroarila acéticos (tolmetin, diclofenaco, e quetorolaco), ácidos arilpropiónicos (ibuprofeno e derivados), ácidos antranílicos (ácido mefenâmico e ácido meclofenâmico), ácidos enólicos (piroxicam, tenoxicam, fenilbutazona, e oxifentatrazona), nabumetona, compostos de ouro (auranofin, aurotioglucose, tiomalato de ouro sódio); imunossu-

pressores: (ciclosporina, tacrolimus (FK-506), sirolimus (rapamicina), azathioprine, mofetil micofenolato); agentes antigênicos: fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), fator de crescimento do fibroblasto (FGF); bloqueadores de receptores de angiotensina; doadores de ácido nítrico; oligonucleotídeos anti-sensibilidade e suas combinações; inibidores de ciclos de células, inibidores mTOR, e inibidores quinase da transdução de sinal receptor de fator de crescimento; retinóide; inibidores de ciclina/CDK; inibidores de da co-enzima reductase HMG (estatinas), e inibidores de protease (inibidores de matriz de protease).

5 Em uma concretização, o dopante é um antibiótico escolhido entre tobramicina, vancomicina, gentamicina, ampicilina, penicilina, cefalosporina C, cefalexina, cefaclor, cefamandol e ciprofloxacina, dactinomicina, actinomicina D, daunorubicina, doxorubicina, idarubicina, penicilinas, cefalosporinas, e quinolonas, antraciclinas, mitoxantrona, bleomicina, plicamicina (mitramicina), mitomicina, e suas misturas.

15 Em uma concretização, o dopante é uma proteína escolhida entre albumina, caseína, gelatina, lysosime, fibronectina, fibrina, quitosana, polylysine, polialanina, policisteína, Proteína Morfogenética dos Ossos (BMP), Fator de Crescimento Epidérmico (EGF), Fator de Crescimento Fibroblasto (bFGF), Fator de Crescimento de Nervos (NGF), Fator de Crescimento Derivado de Ossos (BDGF), Fator de crescimento de Transformação – beta 1 (TGF – beta 1), Fator de crescimento de Transformação – beta (TGF – beta), o ácido arginino-glicino-aspárgico tripeptídeo (RGD), vitamina D3, dexametasona, eHormônio do Crescimento humano (hGH), fatores de crescimento epidérmico, fatores de crescimento de transformação α , fatores de crescimento de transformação β , fatores de crescimento de varíola, fatores de crescimento do fibroblasto, fatores de crescimento tipo insulina, fatores de crescimento derivados de plaquetas, fatores de crescimento derivados de cartilagem, interleucina-2, fatores de crescimento de células nervosas, fatores de crescimento de células hemopoiéticas, fatores de crescimento de linfócitos, proteínas morfogênicas de ossos, fatores osteogênicos, fatores condrogênicos, ou suas misturas.

Em uma concretização, o dopante é uma heparina selecionada de heparina recombinada, derivados de heparina, e heparinas análogas ou suas combinações.

5 Em uma concretização, o dopante é um oligo-peptídeo, tal como um oligo-peptídeo bacteriano.

Em uma concretização, o dopante é um agente osteocondutor ou um osteointegrador.

10 Em uma concretização o dopante é um imunossupressor, tal como ciclosporina, rapamicina e tacrolimus (FK-506), ZoMaxx, everolimus, etoposídeo, mitoxantrone, azathioprine, basiliximab, daclizumab, leflunomida, globulina imune a linfócitos, metotrexato, muromonab-CD3, micofenolato, e talidomida.

15 Em uma concretização, o material de veículo é um polímero tal como poliuretanos, tereftalato de polietileno, PLLA ácido poli glicólico (PGA) copolímero (PLGA), policaprolactona, poli-(hidroxibutirato/hidroxivalerato) copolímero, poli(vinilpirrolidona), politetrafluoroetileno, poli(2-hidroxietilmetacrilato), poli(eteruretano uréia), silicones, acrílicos, epóxidos, poliésteres, uretanos, parlenes, polifosfazeno polímeros, fluoropolímeros, poliamidas, poliolefinas, e misturas e seus copolímeros.

20 Em uma concretização, o dopante é um material radio opaco, tais como aqueles escolhidos entre metais alcalino terrosos, metais terras raras, e óxidos, sulfatos, fosfatos, polímeros e suas combinações.

25 Em uma concretização, o material de veículo é um biopolímero selecionado entre polissacarídeos, gelatina, colágeno, alginato, ácido hialurônico, ácido algínico, carragenina, condroitina, pectina, quitosana, e seus derivados, misturas e copolímeros.

30 Em uma concretização, o dopante é entregue em um fluido veículo gasoso, tal como nitrogênio, hidrogênio, argônio, hélio, ar, óxido de etileno, e suas combinações. Em outra concretização o dopante é entregue em um veículo fluido líquido. Em uma concretização, o líquido é também um líquido de causticação (básico ou ácido). Em uma concretização, o dopante é entregue em um ambiente inerte.

Uma outra concretização refere-se ao tratamento químico de superfícies metálicas com o propósito de adesão. Uma boa adesão de tintas e revestimentos poliméricos nas superfícies metálicas é uma área de importância técnica crescente. Essa tecnologia pode ser usada para pré-tratar uma superfície pela impregnação da mesma com compostos tendo a funcionalidade química desejada. Esses incluem, mas não estão limitados a, polímeros ou materiais sílica tendo grupo siloxanos.

O pré-tratamento pode ser usado para estabelecer uma camada muito fortemente ligada de material polímero semente na superfície. Outros revestimentos polímeros podem então ser ligados a essa camada semente ao invés de tentar ligá-los diretamente à superfície do metal.

O dopante não é limitado a um composto mas pode ser qualquer combinação de quaisquer dos materiais listados ou mesmo qualquer material que não tenha as propriedades mecânicas necessárias para impregnar a superfície se entregue singularmente a uma alta velocidade à superfície.

Em uma concretização, o dopante pode ser qualquer material contanto que seja passivo, isto é, não reativo com a superfície. Ele simplesmente tem que estar na superfície quando a camada de óxido é atingida pelo abrasivo de forma que o óxido se forme novamente em torno dele.

Em uma concretização o dopante é nanocristalino.

Em uma concretização o dopante é hidroxiapatita nanocristalina.

Em uma concretização o abrasivo tem uma propriedade adequada escolhida entre pelo menos uma entre tamanho, forma, dureza, e densidade para quebrar a camada de óxido. Em uma concretização, o abrasivo tem um módulo de dureza variando de 0,1 a 10, tal como um módulo de dureza variando de 1 a 10, ou um módulo de dureza variando de 5 a 10. Em outra concretização, o abrasivo tem um tamanho de partícula variando de 0,1 μm a 10000 μm , tal como um tamanho de partícula variando de 1 μm a 5000 μm , ou um tamanho de partícula variando de 10 μm a 1000 μm .

Materiais abrasivos a serem usados nesta invenção incluem, mas não estão limitados a, granelha ou abrasivo feito de sílica, alumina, zir-

cônia, titanato de bário, titanato de cálcio, titanato de sódio, óxido de titânio, vidro, vidro biocompatível, diamante, carboneto de silício, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, pós metálicos, compostos de fibra de carbono, compostos poliméricos, titânio, aço inoxidável, aço endurecido, ligas de cromo no aço de carbono, ou qualquer de suas combinações.

A pressão do jato de fluido será também um fator na determinação da energia de impacto do abrasivo. O abrasivo e o(s) dopante(s) não têm que ser entregues à superfície através do mesmo jato. Eles podem estar em um número de jatos separados contanto que eles entreguem os componentes sólidos à superfície substancialmente ao mesmo tempo, por exemplo, antes da re-formação da camada de óxido se a superfície for um metal. Isto permite uma grande quantidade de flexibilidade na otimização da invenção em direção a uma necessidade específica. Em uma concretização, o jato fluido é selecionado entre jateadores úmidos, máquinas de jato de água com abrasivos, e máquinas de jateamento por martelamento ("shoot peening") úmido. Em uma concretização, o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 0,5 a 100 bar, tal como uma pressão variando de 1 a 30 bar, ou uma pressão variando de 1 a 10 bar.

Em outra concretização, o pelo menos um jato fluido é selecionado entre máquinas de jateamento por martelamento ("shoot peening") seco, jateadores secos, roda abrasiva, jateadores abrasivos, jateadores de areia, e micro-jateadores. Em uma concretização, o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 0,5 a 100 bar, tal como uma pressão variando de 1 a 30 bar, ou uma pressão variando de 3 a 10 bar.

Em outras concretizações, equipamentos de jateamento podem ser usados em conjunção com movimento controlado tal como CNC ou controle robótico. O jateamento pode ser executado em um ambiente inerte.

Em uma concretização, os dopantes e abrasivos são contidos no mesmo reservatório e são entregues a uma superfície do mesmo jato (bocal). Em outra concretização, o dopante está contido em um reservatório e o abrasivo contido em um reservatório separado, e bocais múltiplos entregam os dopantes e abrasivos. Os bocais múltiplos podem, tomar a forma de um

jato dentro de um jato, isto é, as partículas de cada jato bombardeiam a superfície no mesmo ângulo de incidência. Em outra concretização, os múltiplos são separados espacialmente de modo a bombardearem a superfície a diferentes ângulos de incidência ainda atingem o mesmo ponto na superfície simultaneamente.

As figuras 9A, 9B e 9C são diagramas esquemáticos de três diferentes concretizações de bocais para entregar os dopantes e abrasivos a uma superfície: bocal único (9A); bocais múltiplos com dopantes e abrasivos entregues de reservatórios separados onde um bocal está situado dentro de outro bocal (9B); e bocais múltiplos separados com dopantes e abrasivos entregues de reservatórios separados (9C). Mais especificamente, a figura 9A mostra um bocal único 20 para entrega de uma única corrente 23 de partículas abrasivas 24 e partículas de dopante 26 a um substrato 28. A figura 9B mostra que bocais múltiplos com dopantes e abrasivos entregues de reservatórios separados podem ser usados, onde a figura 9B ilustra um bocal 30 para entrega de uma corrente 33 de partículas abrasivas 24 situado dentro de um outro bocal 40 para entregar uma corrente 43 de partículas de dopante 26, onde as correntes 33 e 43 são coaxiais. Bocais múltiplos separados com dopantes e abrasivos entregues de reservatórios separados podem também ser usados, conforme indicado na figura 9C, que mostra os bocais 30 e 40, para entregar as correntes 33 e 43 de partículas abrasivas 24 e partículas de dopante 26, respectivamente.

Pode ser prontamente apreciado que onde mais que um tipo de dopante é usado, os dopantes podem ser entregues de um único bocal, ou de bocais separados. Por exemplo, onde a combinação de dopantes é um agente terapêutico combinado com outra partícula (por exemplo, hidroxiapatita), um projeto de dois bocais pode ser usado para entrega da combinação de dopantes em um bocal e do abrasivo em um segundo bocal. Em outra concretização, uma configuração de três bocais pode ser usada onde o agente terapêutico é entregue por um primeiro bocal, o segundo conjunto de partículas dopantes é entregue por um segundo bocal, e o abrasivo é entregue por um terceiro bocal.

Em uma concretização, o produto é um dispositivo médico implantável. Dispositivos médicos exemplares incluem catéteres, fios guia, e cestas usadas na remoção de calcificações patológicas. No caso de equipamentos biomédicos é desejável que o nível de impregnação do próprio abrasivo na superfície seja mínima. O abrasivo deve também ser biocompatível uma vez que é provável que alguma impregnação poderá ocorrer.

Em uma concretização, o produto é um metal, tal com aqueles metais escolhidos entre metais puros, ligas metálicas, intermetais compreendendo fases única ou múltiplas, intermetais compreendendo fases amorfas, intermetais compreendendo fase cristalina única, e intermetais compreendendo fases policristalinas. Metais exemplares incluem titânio, ligas de titânio (por exemplo, NiTi ou nitinol), ligas ferrosas, aço inoxidável e ligas de aço inoxidável, aço de carbono, ligas de aço de carbono, alumínio, ligas de alumínio, níquel, ligas de níquel, ligas de níquel de titânio, cobalto, ligas de cobalto, metais preciosos, e ligas de metais preciosos. Em uma concretização o metal é titânio.

Em uma concretização o material abrasivo é alumina (10 Mesh) enquanto o dopante é HA com um tamanho de partícula na faixa de 0,1 a 3 μm . O meio de mistura é alcançado misturando-se o dopante e o abrasivo entre a razão de 5:95 e 95:5 HA para sílica % em volume mas mais preferivelmente entre a razão de 80:20 a 20:80 e mais preferivelmente ainda na razão de 60:40 a 40:60. A conta de sílica tem uma dureza Mohs na faixa de 0,1 a 10, mas mais preferivelmente na faixa de 2 a 10, e mais preferivelmente ainda na faixa de 5 a 10. Esse meio misturado é entregue a uma superfície de titânio usando-se uma máquina de jateamento de areia padrão operando na faixa de pressão de 50 kPa a 1000 kPa (0,5 bar a 10 bar), tal como uma faixa de pressão de 200 a 1000 kPa (2 a 10 Bar), ou uma faixa de pressão de 4 Bar a 6 Bar. A distância entre o bocal e a superfície pode estar na faixa de 0,1 mm a 100 mm, tal como uma faixa de 0,1 mm a 50 mm, ou uma faixa de 0,1 mm a 20 mm. O ângulo do bocal para a superfície pode variar de 10 graus a 90 graus, tal como uma faixa de 30 graus a 90 graus, ou uma faixa de 70 graus a 90 graus.

- Em um outra concretização, o matéria abrasivo é sílica (10 Mesh) enquanto o dopante é HA com uma faixa de tamanho de partícula de 0,1 a 3 μm . O meio de mistura é alcançado misturando-se o dopante e o abrasivo entre a razão de 5:95 até 95:5 HA para alumina % em peso mas mais preferivelmente entre a razão de 80:20 até 20:80, e mais preferivelmente ainda na razão de 60:40 até 40:60. A brita de alumina tem uma dureza Mohs na faixa de 0,1 a 10, tal como uma faixa de 2 a 10, ou uma faixa de 5 a 10. Esse meio misturado pode ser entregue a uma superfície de titânio usando-se uma máquina de jateamento de granalha operando na faixa de pressão de 2 a 10 bar, uma faixa de 2 a 6 Bar. A distância entre o bocal e a superfície pode variar de 0,1 mm a 100 mm, tal como uma faixa de 0,1 mm a 50 mm, ou uma faixa de 0,1 mm a 20 mm. O ângulo do bocal para a superfície pode variar de 10 graus a 90 graus, tal como uma faixa de 30 graus a 90 graus, ou uma faixa de 70 graus a 90 graus.
- Uma pessoa perita na técnica pode notar a influência dos parâmetros da máquina incluindo velocidade do jato, pressão de operação, concretização do venturi, ângulo de incidência a distâncias da superfície para o bocal na extensão da impregnação do dopante na superfície usando esses meios misturados.
- Uma pessoa perita na técnica pode apreciar o efeito do tamanho, da forma, da densidade e da dureza do material abrasivo usado na extensão da impregnação do dopante na superfície usando-se esses meios misturados.
- Uma pessoa perita na técnica pode apreciar o efeito da própria corrente de fluido, o equipamento de jateamento usando um meio gasoso (tipicamente ar), o efeito do uso de gases inertes como fluido veículo, por exemplo, N_2 ou gases nobres tais como Ar e He na extensão da impregnação do dopante na superfície usando-se esses meios misturados.
- No caso de equipamento de jateamento úmido usando um líquido como fluido veículo (normalmente água), uma pessoa perita na técnica pode apreciar o efeito da acidez e da basicidade na extensão da impregnação do dopante na superfície usando-se esses meios misturados.

Conforme descrito aqui, os métodos descritos podem ser úteis para modificar as superfícies de equipamentos médicos. No contexto de pedidos em equipamentos médicos, os dopantes podem ser ativos (obtendo uma resposta biológica) ou passivos (não obtendo uma resposta biológica).

- 5 Dopantes passivos podem ser transportados para aumentar a lubricidade ou aumentar a adesão de uma camada adicionada, etc. Agentes ativos podem evocar uma resposta do tecido anfitrião *in vivo*, aumentando a funcionalidade do equipamento ou da cirurgia, ou entregando um benefício como função secundária do equipamento.

- 10 O processo é um processo de deposição permitindo a adição de material(is) a uma superfície por uma metodologia tipicamente usada para remoer material de uma superfície. Em uma concretização, o método permite a impregnação da superfície usando:

- 15 1. bombardeamento abrasivo para transportar um material adicional sobre e/ou em uma superfície;

2. remoção de camadas de óxido de uma superfície em um ambiente inerte e a subsequente deposição de material adicional sobre a ou na superfície antes de permitir que a superfície se oxide novamente; ou

3. uma combinação de 1 e 2 acima.

- 20 O processo pode ser usado para modificar, aumentar ou tratar superfícies tais como mudar as características/propriedades da superfície, incluindo uma ou mais entre:

- morfologia / topografia / forma / textura / rugosidade/ microestrutura
- 25 • área da superfície
- porosidade da superfície
- estrutura – ordem/desordem de conjuntos moleculares, inclusões, vacâncias, e organização
- cristalinidade, tamanho, distribuição e orientação de cristais
- 30 • química
- composição química

- composição elementar
- estado químico dos elementos
- composição molecular
- grupos funcionais
- 5 • **adlayers** moleculares
- contaminantes casuais e impurezas
- porosidade, espessura e composição da camada óxida
- bioquímica
- performance biológica
- 10 • energia da superfície – propriedades lipofílicas / lipofóbicas
- cas
- capacidade de umedecimento - propriedades lipofílicas / lipofóbicas
- absorção – absorção física e absorção química
- 15 • propriedades elétricas – potenciais da superfície e cargas da superfície, constante dielétrica
- propriedades magnéticas
- propriedades óticas – reflexão ótica / absorção
- propriedades mecânicas da superfície – natureza elástica/plástica das camadas da superfície, forças de tração/compressão na superfície
- 20 • propriedades dinâmicas da superfície – mobilidade de átomos e moléculas
- O efeito na superfície é tal que para modificar a química e a topografia do material da superfície resulta em uma faixa infinita de manifestações. A consequência desejada resultante do tratamento é influenciada por:
- 25 • o material do substrato e as características da superfície
- os parâmetros do processo de tratamento e as condições ambientais
- 30 • o(s) abrasivo(s) e suas propriedades mecânicas e químicas, tamanho, dureza, morfologia, etc.
- o(s) material(is) dopante(s) e suas propriedades químicas

cas e mecânicas, quer ele seja um meio de transporte para agentes adicionais (por exemplo, terapias), quer seja um agente ativo ou passivo, ou um composto ou uma mistura.

- Em uma concretização, os métodos descritos aqui podem fornecer uma ou mais das seguintes características
- Processo à temperatura ambiente
- nenhuma degradação do(s) material(is) dopante(s) devido à temperatura ou processo
- capacidade de transportar agentes sensíveis à temperatura para a superfície intacta
- uma etapa de processo que seja produzida amigavelmente
- nenhuma película de polímero necessária para transportar agentes terapêuticos
- nenhum resultado de camada de laminado – não pode ser lascado ou descascado
- adaptável para permitir que implantes sejam tratados para pedidos específicas
- tenha aplicação em setores individuais fora do setor de Dispositivos Médicos, por exemplo, indústrias que usem titânio, por exemplo, o setor aeroespacial, o setor de alimentações (uso de tubos de titânio), e o setor de semicondutores, etc.

EXEMPLOS

Exemplo 1

Este exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita (HA) como dopante e contas de alumina como o abrasivo.

Um meio misturado foi preparado consistindo em 50% em peso de alumina (White Saftigrit: tamanho da malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd.) e 50% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxiapatite) (Fluka production GmbH, Buchs, Switzerland, parte da família Sigma Aldrich). Um jateador de abrasivos Rocatec®

operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear abrasivos e um cupom de titânio CP de 2 cm x 2 cm (Titanium Sheet Grade 2 Medical conforme as especificações da ASTM F 67). A distância do bocal à superfície foi de 1 cm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal de carboneto de silício teve um diâmetro do orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

Duas outras amostras de Titânio (Titanium Sheet Grade 2 Medical conforme as especificações da ASTM F 67) foram submetidas ao mesmo tratamento mas com o meio consistindo apenas de HA.

As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo 20 minutos de lavagem ultrasônica em água desionizada para remover qualquer material que não tenha se fixado intimamente à superfície. Após a lavagem ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas com ar em um forno a 95°C por uma hora.

As amostras foram submetidas para análise XPS (espectroscopia fotoeletrônica de raios-x) para determinar a concentração relativa de Ca, P, Ti, e Al em todas as superfícies. A figura 2 mostra as amplas varreduras de ambas as amostras, onde a figura 2A é uma varredura de inspeção XPS do titânio tratado com hidroxiapatita, e a figura 2b é uma varredura de inspeção XPS do titânio tratado com o meio misturado de 50:50 HA/alumina. Como pode ser visto a concentração de Ca e P (indicativa de HA) na amostra jateada com abrasivo usando a técnica do meio misturado foi significativamente maior que aquelas vistas na amostra jateada com abrasivos com HA apenas. Isto é também confirmado pelas maiores varreduras de resolução das regiões estreitas. As figuras 3 e 4 mostram os níveis de núcleo de Ca 2p, P 2p e Ti 2p nas amostras com 50% de HA:50% de Alumina e com 100% de HA. Especificamente, as Figs, 3A e 3B mostram espectros XPS comparativos dos níveis de núcleo de Ca 2p (figura 3A) e P 2p (figura 3B) de titânio jateado com HA apenas de (linha fina) e de titânio cp jateado com 50:50 HA/alumina (linha grossa), e a figura 4 mostra os espectros XPS do nível de núcleo de Ti 2p na amostra jateada com abrasivos com 100% HA (topo) e a amostra jateada com abrasivo com uma mistura 50:50 HA/alumina (em bai-

5 xo), indicando que o titânio é substancialmente coberto pelo HA. No caso da amostra jateada com abrasivos em meio misturado, um aumento significativo na concentração tanto de cálcio quanto de fósforo foi observada em comparação com amostra jateada apenas com HA. Além disso, a razão Ca:P foi descoberta ser 1:65 confirmando que o material na superfície era realmente HA.

10 Uma outra indicação da presença de uma camada de superfície significativa de HA foi a concentração de Ti grandemente reduzida observada na superfície jateada com o meio misturado em comparação com aquela observada na superfície jateada com 100% de HA indicando uma camada de HA de espessura substancial (> 10 nm). O XPS pode ser usado para calcular as concentrações relativas das espécies em uma superfície dentro de um erro de 10% pela normalização das áreas sob as curvas de nível de núcleo com RFS (Fator de Dispersão Relativa) para cada elemento. A razão atômica calculada de Ca/Ti na superfície está dada na Tabela 1. Esse valor
15 melhor representa o nível de cobertura nas superfícies. No caso da amostra jateada com alumina/HA a concentração relativa de Ca para Ti é aproximadamente 30 vezes aquela observada na amostra jateada com 100% de HA.

20 Tabela 1 – Razão atômica de Ca/Ti conforme determinada pelas varreduras estreitas XPS na superfície das superfícies jateadas com abrasivo de Cp Ti

Meio de jateamento (% em peso/% em peso)	Razão Ca/Ti	Razão relativa
100% HA	0,45	0,98
100% HA	0,47	1,02
50% HA : 50% Alumina	13,43	29,20
50% HA : 50% contas de sílica	1,96	4,26
50% HA : 50% contas de sílica	2,01	4,37

25 Para avaliar a uniformidade do revestimento de concentração de HA na superfície, mapas de superfície XPS ($0,2 \times 0,2$ mm) foram executados em ambas as amostras situadas nos picos de Ti 2P e Ca 2P, os painéis direito e esquerdo da figura 5 respectivamente. A uniformidade de cor observada é indicativa da uniformidade de distribuição do HA no material substrato.

Esses resultados indicam que bombardeamentos simultâneos permite que o HA se torne impregnado na superfície de titânio. Além disso, dado que ambas as amostras foram submetidas a um ciclo de limpeza ultrasônica rigorosa, é provável que o HA que permanece na superfície seja fortemente ligado ao substrato.

Exemplo 2

Esse exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita como dopante e contas de sílica como abrasivo.

Foi preparado um meio misturado consistindo em 50% em peso de contas de sílica (**Honite**: 14:75 – faixa de tamanho de partículas 150 microns, dureza Mohs 5 Guyson International Ltd,) e 50% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxiapatite). Um jateador por abrasão Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear com abrasivo dois cupons de Titânio CP de 2 cm x 2 cm (Titanium Steel Grade 2 Medical conforme as especificações da ASTM F67). A distância do bocal à superfície foi de 1 cm e o bocal foi mantido a 90° em relação à superfície. O bocal de carbono de silício tinha um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo uma lavagem ultrasônica de 20 minutos em água desionizada para remover qualquer material que não estivesse intimamente fixado à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas com ar em um forno a 95°C por uma hora.

As amostras foram submetidas à análise de XPS (espectroscopia fotoeletrônica de raios-x) para determinar a concentração relativa de Ca, Ti, P e Si nas superfícies. Uma comparação do nível de Ca 2p em uma das amostras e da amostra 100% HA jateada com abrasivo é mostrada no painel direito da figura 6. Os níveis de núcleo de P 2p em ambas as amostras estão mostrados no painel esquerdo da figura 6. No caso de meio misturado da amostra jateada com abrasivo um aumento significativo na concentração tanto de cálcio quanto de fósforo foi observado em comparação com as amostras jateadas apenas com HA embora não tão alto como foi o caso com

o alumínio.

A razão atômica calculada de Ca/Ti nas superfícies é dada na Tabela 1. No caso da amostra jateada com contas de sílica/HA a concentração relativa de Ca para Ti é aproximadamente 4 vezes aquela observada nas amostras jateadas com 100% de HA. A Tabela 1 também demonstra as capacidades de reprodução dos resultados alcançáveis com esta técnica dado que a razão Ca/Ti medida nas amostras tratadas com o mesmo meio misturado são aproximadamente as mesmas. Isto é também demonstrado na figura 7 que mostra a similaridade nas varreduras de análise das duas amostras.

Exemplo 3

Esse exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita/gentamicina como dopante e contas de alumina como abrasivo.

Um meio misturado foi preparado consistindo em 50% em peso de alumina (White Saftigrit: tamanho da malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd.), 40% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxiapatite) e 10% em peso de Gentamicina. Um jateador Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear três cupons de titânio CP de 0,5 cm x 0,5 cm (Titanium Sheet Grade 2 Medical conforme as especificações da ASTM F67). Cupons de controle foram jateados com HA e alumina apenas. A distância do bocal à superfície foi de 1 cm e o bocal foi mantido a 90° em relação à superfície. O bocal de carboneto de silício tinha um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo 20 minutos de lavagem ultrasônica em água desionizada para remover qualquer material que não estivesse intimamente ligado à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas a ar em um forno a 40°C por uma hora.

A liberação e a atividade anti-bactericida das superfícies carregadas com antibióticos foi avaliada contra três espécies bacterianas [Staph-

Staphylococcus aureus (figura 8.1), Escherichia Coli (figura 8.2) e Pseudomonas aeruginosa (figura 8.3)], identificadas como tecido peri-protético que colonizam elementos patogênicos oportunistas pós-operatórios e uma causa principal da corrosão de implantes, usando um método de difusão a disco de ágar.

Em breve as bactérias eram criadas a partir de culturas em infusões de **brain heart** (BHI) ágar a 37°C por 16 horas e colônias isoladas foram usadas para semear culturas novas em 10 ml de Luria Broth (LB). Após incubação a 37°C por 12 a 16 horas com agitação (200 rpm), as culturas foram diluídas em um caldo Mueller Hinton (MH) para dar um OD 699 de 0,05. Um volume de 350 µl de cada suspensão bacteriana foi marcado usando extensões clínicas em chapas MH ágar contendo ágar até uma profundidade de 4 mm. Seguindo isso, os cupons de material foram colocados no ágar. As chapas foram invertidas e incubadas sob condições aeróbicas (36 horas, 37°C).

A possibilidade de que o material de implante era inibidor em relação ao crescimento microbiano independente da atividade da Gentamicina foi eliminada usando-se as amostras de controle que não tinham antibiótico carregado na superfície (controle negativo) rotulado com 1 nas figuras 8.1, 8.2, e 8.3 respectivamente. As amostras carregadas com antibióticos são rotuladas 2 nas figuras 8.1, 8.2 e 8.3 respectivamente.

Os resultados estão mostrados na figura 8. No caso de cada um das três espécies bacterianas testadas, uma zona de inibição onde o crescimento bacteriano é inibido (rotulado IZ nas figs. 8.1, 8.2 e 8.3 respectivamente) foi vista em torno das amostras tratadas com HA/Gentamicina. Isto indica que a Gentamicina foi incorporada na superfície pelo processo e além disso que o antibiótico permanece ativo através do processo de jateamento.

Exemplo 4

Esse exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita/vancomicina como dopante e contas de alumina como o abrasivo.

Um meio misturado foi preparado consistindo em 67% em peso

de alumina (White Saftigrit: tamanho de malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd.), 30% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxyapatite) e 3% em peso de Vancomicina. Um jateador Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para

5 jatear dezoito discos de titânio Grade 5 de 10 mm de diâmetro (Titanium 6AL-4V Sheet Medical conforme as especificações da ASTM F136). Discos de controle foram jateados com HÁ e alumina apenas. A distância do bocal à superfície foi de 0,5 cm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal de carboneto de silício tem um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a

10 superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

Um número de amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo 20 minutos de lavagem ultrasônica em água desionizada para remover qualquer material que não estava ligado intimamente à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas

15 com água desionizada e deixadas secar a ar em um forno a 40°C por uma hora.

A liberação e a atividade antibacteriana das superfícies carregadas com antibiótico foram avaliadas contra as espécies bacterianas *Staphylococcus aureus* (NCIMB 9518), identificadas como um tecido peri-protético

20 que coloniza elementos patogênicos oportunistas pós-operatórios, usando um método de difusão a disco ágar. A figura 10, chapa 1, é uma fotografia da zona de inibição (IZ) em uma chapa ágar inoculada com *S. aureus* e exposta ao cupom dopado com vancomicina.

Testes foram executados de acordo com a BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) método de Difusão de Disco para teste

25 de Suscetibilidade Antimicrobiana (Versão 2.1.1, Janeiro de 2002). Uma suspensão bacteriana contendo 10^7 CFU/ml de *Staphylococcus aureus* NCIMB 9518 foi preparada de culturas novas durante a noite, e 0,5 ml dessa suspensão foram espalhados homogeneamente em chapas de ágar **isosen-**

30 **sitest**. A seguir esses cupons de material foram colocados no ágar. As chapas foram incubadas sob condições aeróbicas (20 horas a 37°C).

A possibilidade de que o material de implante fosse inibitória em

relação ao crescimento microbiano foi eliminada usando-se amostras de controle não tendo um antibiótico carregado na superfície (controle negativo).

Os resultados estão mostrados na figura 10 chapa 1, conforme demonstrado por uma zona de inibição apontando para o crescimento bacteriano inibido em torno das amostras tratadas com HA/vancomicina. Isto indica que a vancomicina foi incorporada na superfície pelo processo e além disso que o antibiótico permanece ativo através do processo de jateamento.

Exemplo 5

Este exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita/tobramicina como dopante e contas de alumina como abrasivo.

Um meio misturado foi preparado consistindo em 67% em peso de alumina (White Saftigrit: tamanho de malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd.), 30% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxiapatite) e 3% em peso de Tobramicina. Um jateador Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear dezoito discos de titânio Grade 5 com 10 mm de diâmetro (Titanium 6AL-4V Sheet Medical conforme as especificações da ASTM F136). Discos de controle foram jateados com HA e alumina apenas. A distância do bocal à superfície foi de 0,5 cm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal de carboneto de silício tinha um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

Um número de amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo 20 minutos de lavagem ultrasônica em água desionizada para remover quaisquer materiais que não estivesse intimamente ligados à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e deixadas secar ao ar em um forno a 40°C por uma hora.

A liberação e a atividade antibacteriana das superfícies carregadas de antibiótico foi avaliada contra as espécies bacterianas *Escherichia coli* (NCIMB 12210), identificada como um tecido peri-protético que coloniza

elementos patogênicos oportunistas pós-operatórios, usando um método de difusão de disco de ágar. A figura 10 chapas 2 e 3 são fotografias da zona de inibição (IZ) em uma placa de ágar inoculada com *E. Coli* e exposta ao cupom dopado com tobramicina.

5 Foram executados testes conforme o método de Difusão de Disco BSAC (British Society for Antimicrobial Chemotherapy) para o teste de Susceptibilidade Antimicrobiana (versão 2.1.1, janeiro de 1001). Uma suspensão bacteriana contendo 10^7 CFU/ml de *E. Coli* NCIMB 12210 foi preparada a partir de culturas novas durante a noite, e 0,5 ml dessa suspensão
10 foram espalhados homogeneamente e chapas de ágar **isosensitest**. Após isto os cupons de material foram colocados no ágar. As chapas foram incubadas sob condições aeróbicas (20 horas a 37°C).

A possibilidade de que o material de implante fosse inibidor em relação ao crescimento microbiano foi eliminada usando-se amostras de
15 controle que não tenham o antibiótico carregado na superfície (controle negativo).

Os resultados estão mostrados na figura 10, chapas 2 e 3, como demonstrado por uma zona de inibição apontando para o crescimento bacteriano inibido em torno das amostras tratadas com HA/Tobramicina. Isso indica que a Tobramicina foi incorporada na superfície pelo processo e além
20 disso que o antibiótico permanece ativo através do processo de jateamento.

Exemplo 6

Esse exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando hidroxiapatita como dopante e abrasivos de vários tamanhos/durezas.
25

Um meio misturado foi preparado consistindo em 80% em peso de abrasivo (contas de Sílica cm tamanho de partícula 50. 100 microns, dureza Mohs 6, Comco Inc.; contas de alumina com tamanho de partícula 50, 100, 150 microns, dureza Mohs 9, Comco Inc.) e 20% em peso de HA (Fluka Synthetic hydroxiapatite). Um micro jateador Comco MB 1000 operando a
30 uma pressão de jateamento de 551,6 kPa (551,6 kPa (80 psi)) foi usado para jatear nove discos de titânio Grade 5 com 10 mm de diâmetro (Titanium 6AL-

4V Sheet Medical conforme as especificações da AST F136) para cada tipo de abrasivo. A distância do bocal para a superfície foi de 15 mm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal HP (alta performance) usado tinha um diâmetro de orifício de 0,15 cm (0,15 cm (0,060 polegada)) e atravessou a superfície a 3,175 mm/segundo. A superfície foi submetida a um passagem através do centro de cada disco metálico.

As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo lavagem ultrasônica por 30 minutos em água desionizada para remover quaisquer materiais que não tenham se fixado intimamente à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas ao ar em um forno a 40°C por uma hora.

As amostras foram submetidas a XPS (espectroscopia fotoeletrônica com raios-x); FTIR (Espectroscopia Infra-vermelha da Transformada de Fourier); análise da rugosidade de superfície – Stylus Profilometry; (XRD) Difração de raios-x, para determinar a concentração relativa de Ca, P e Ti na superfície de cada amostra em conjunção com as características morfológicas de cada amostra.

A Tabela 2 indica os resultados mostrados para titânio jateado com abrasivos de tamanhos de partícula e dureza variáveis, conforme indicado pelo XPS. As figuras 11A e 11B mostram a plotagem de espectros FTIR para contas de alumina duplicadas de 100 µm e 150 µm respectivamente.

Tabela 2 – Concentrações atômicas XPS de elementos de superfície (e razão Ca:P) como função do tamanho e dureza das partículas jateadas

Elementos	Controle	100 µm contas de vidro	50 µm contas de óxido de alumínio	100 µm contas de óxido de alumínio	150 µm contas de óxido de alumínio
O 1s	37,78	54,80	53,38	54,71	54,12
C 1s*	44,33	20,73	24,95	23,08	24,02
N 1s	3,37	0,25	0,57	0,84	0,55
Ti 2p	5,00	0,23	1,18	1,32	0,86
Ca 2p	0,28**	14,58	12,23	12,36	11,99

Elementos	Controle	100 μM contas de vidro	50 μm contas de óxido de alumínio	100 μm contas de óxido de alumínio	150 μm contas de óxido de alumínio
P 2p	0,29**	9,40	7,69	7,68	8,47
Al 2p	8,94***	-	-	-	-
Razão Ca/P	n/a	1,55	1,61	1,61	1,42

* Nível casual de Carbono normal no Titânio e suas ligas – pode ser maior dependendo dos processos de formação/produção experimentados.

** HA casual devido a contaminação cruzada de amostras tratadas

*** Alumínio na liga TiAl_4V_6 (Titânio Grade 5)

5 A figura 11A mostra espectros FTIR de amostras de contas de alumina duplicadas de 100 μm (a) e (b), e a figura 11B mostra espectros FTIR de amostras de contas de alumina duplicadas de 150 μm (a) e (b).

10 A Tabela 3 indica os resultados mostrados para abrasivos de tamanhos de partícula e durezas variáveis, conforme indicado pela Stylus profilometry.

Tabela 3 – Stylus Profilometry da topografia da superfície mostrado a rugosidade em função do tamanho e dureza da partícula jateada

	100 μM con- tas de vidro	50 μm contas de óxido de alumínio	100 μm con- tas de óxido de alumínio	150 μm con- tas de óxido de alumínio
Rugosidade média de superfície (μM)	0,35	0,37	0,62	0,61
Desvio pa- drão	0,06	0,03	0,05	0,02

As figuras 12A e 12B mostram padrões XRD para amostras de contas de alumina de 50 μm e 100 μm respectivamente.

15 Os dados indicam que variando-se o tamanho e a dureza do meio abrasivo resultará na variação da morfologia da superfície conforme esperado, mas também em diferenças na quantidade e na cobertura de Hidroxiapatita na camada.

Exemplo 7

O exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio pela entrega de hidroxiapatita como dopante em uma corrente de partículas e contas de alumina como abrasivo em uma corrente de partículas separada usando um bocal duplo enquanto se varia os parâmetros de jateamento e a razão do abrasivo para o dopante.

Uma experiência foi conduzida para controlar a uniformidade do fluxo de materiais abrasivos e dopantes para a superfície sendo tratada pelo carregamento dos materiais nos reservatórios de duas unidades de microjateamento Comco MB 1000 alimentando bocais separados visando o mesmo ponto na superfície, como mostrado na figura 9C. Os parâmetros a seguir foram variados; diâmetros dos bocais, distância do bocal até a superfície, pressão de jateamento, ângulo de incidência e a razão do abrasivo para o dopante no ponto de contato com o substrato (ver Tabela 4: variações dos parâmetros de teste para estudar o efeito na deposição de HA e na topografia da superfície). Contas de alumina com tamanho de partícula de 100 microns, (dureza Mohs 9, Comco Inc.) foram usadas em todos os testes. O Synthetic HA (Glantreo Ltd. Cork, Ireland) usado tinha um tamanho de partícula na faixa de 20 a 60 microns. Nove discos de titânio Grade 5 com 10 mm de diâmetro (Titanium 6AL-4V Sheet Medical conforme as especificações da ASTM F136) foram tratadas por cada execução. A superfície foi submetida a um passagem através do centro de cada disco metálico a uma taxa de alimentação de 3,175 mm/segundo.

Tabela 4 – Variações dos parâmetros de teste para estudar o efeito na deposição de HA e na topografia da superfície

Corrida	A: diâmetro do bocal	B: distância do bocal	C: pressão de jateamento	D: ângulo de incidência	E: razão do abrasivo para o dopante
1	30	12	95	90	70:30
2	30	18	95	45	90:10
3	60	18	60	90	90:10
4	30	18	95	90	90:10

Corrida	A: diâmetro do bocal	B: distância do bocal	C: pressão de jateamento	D: ângulo de incidência	E: razão do abrasivo para o dopante
5	46	15	80	67,5	80:20
6	30	12	95	45	70:30
7	60	12	60	90	70:30
8	30	12	60	45	90:10
9	30	18	60	90	70:30
10	60	18	95	45	70:30
11	60	12	60	45	70:30
12	60	18	60	45	90:10
13	30	12	60	90	90:10
14	60	12	95	90	90:10
15	60	12	95	45	90:10
16	30	18	60	45	70:30
17	60	18	95	90	70:30

As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo 20 minutos de lavagem ultrasônica em água desionizada para remover quaisquer materiais que não estivessem intimamente fixados à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas ao ar em um forno a 40°C por uma hora.

As amostras foram submetidas a XPS (espectroscopia fotoeletrônica de raios-x); FTIR (Espectroscopia infra-vermelha da Transformada de Fourier); análise da rugosidade da superfície – Stylus Profilometry; para determinar a concentração relativa de Ca, P, e Ti na superfície de cada amostra em conjunção com as características morfológicas de cada amostra. Resultados para a análise XPS estão mostradas na Tabela 5 e os resultados para a Stylus Profilometry estão mostrados na Tabela 6.

Tabela 5: Concentrações atômicas XPS de elementos da superfície (e razão Ca:P) em função da variação de parâmetros de iateamento e da razão abrasivo para dopante

Elemento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
O 1s	45,7	48,7	49,3	43,9	44,8	44,6	51,1	39,8	48,0	42,9	51,0	50,0	50,8	46,2	48,8	47,8	53,2
C 1s*	32,6	32,9	32,6	36,2	34,2	42,7	30,1	44,7	30,4	40,3	36,5	34,2	27,1	37,3	31,3	31,0	30,1
Na 1s	0,6	0,3	0,0	0,4	0,3	1,1	1,9	0,7	0,2	0,7	1,9	1,8	0,4	3,6	1,3	0,4	2,1
Ti 2p	0,4	2,9	2,0	2,0	1,8	5,7	3,7	6,7	0,2	3,3	6,0	5,2	0,7	2,8	3,7	0,7	4,7
Ca 2p	13,3	10,1	10,3	11,2	12,3	4,0	8,2	5,6	13,5	7,9	3,1	5,7	13,9	6,8	9,3	12,9	6,4
P 2p	7,4	5,0	5,8	6,2	6,5	1,9	4,4	2,6	7,8	4,9	1,4	3,1	7,1	3,3	5,5	7,2	3,5
Razão Ca/P	1,81	2,00	1,77	1,80	1,89	2,01	1,99	2,17	1,73	1,61	2,3	1,83	1,94	2,04	1,72	1,80	1,84

* Nível casual de Carbono normal no Titânio e suas ligas – pode ser maior dependendo dos processos de formação/produção experimentados.

Tabela 6: Concentrações atômicas XPS de controles HA duplicados

Controle de pó de HA		Concentração atômica (%)	
Pico	Posição BE (eV)	Ponto A	Ponto B
O 1s	532,5	38,02	40,29
Ca 2p	346,5	13,08	13,72
C 1s	285	41,58	38,65
P 2p	133,5	7,31	7,34
Razão Ca:P		1,79	1,87

Tabela 7: Stylus profilometry da rugosidade de superfície em função de parâmetros de jateamento variáveis e da razão do abrasivo para o dopante

Elemento	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17
Rugosidade média de superfície (μM)	0,50	0,46	0,59	0,40	0,55	0,41	0,51	0,46	0,43	0,57	0,53	0,55	0,51	0,53	0,55	0,48	0,54
Desvio padrão	0,02	0,03	0,05	0,03	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04	0,01	0,04	0,03	0,02	0,05	0,04	0,04

Os dados indicam que variando-se os parâmetros de jateamento e a razão do abrasivo para o dopante, como esboçado na experiência, resulta na variação da morfologia da superfície conforme esperado, mas também em diferenças na quantidade e cobertura de hidroxiapatita na camada. Os dados de controle do HA indicam que o processo não tem um efeito prejudicial na qualidade do HA conforme exemplificado pelos dados da razão Ca:P (cálcio para fosfato), como mostrado na figura 13, XPS Survey Spectra para controle de HA duplicado.

Exemplo 8

Esse exemplo descreve a modificação de um substrato de aço inoxidável e de um substrato de titânio Grade 2 usando hidroxiapatita como dopante e contas de alumina como o abrasivo.

Um meio misturado foi preparado consistindo em 80% em peso de alumina (White Saftigrit: tamanho de malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd) e 20% em peso de HA (Synthetic HA, tamanho de partícula 20 – 60 microns, Glantreo Ltd., Cork, Irlanda). Um jateador Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear um tubo de aço inoxidável (Aço inoxidável Medical Grade conforme as especificações da ASTM 1586) usado para produzir stents cardíacos) e chapa de titânio Grade 2 (Titanium sheet Grade 2 Medical conforme as especificações da ASTM F67). A distância do bocal para a superfície foi de 0,5 cm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal de carboneto de silício teve um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm por segundo. A superfície foi submetida a três passagens.

A amostra foi então submetida a um tratamento de limpeza envolvendo lavagem ultrasônica por 20 minutos em água desionizada para remover qualquer material que não tivesse se fixado intimamente na superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas com ar em um forno a 40°C por uma hora.

As amostras foram submetidas a uma análise SEM/EDX (Microscópio de varredura eletrônica/ Raios-x de Energia Dispersiva) e análise AFM para determinar se o HA foi fixado às superfícies de ambos os materi-

ais. As Figuras 14 (SEM) e 15 (EDX) mostram uma camada de HA bem fixada na superfície da amostra de aço inoxidável que dá boa cobertura conforme indicado na Tabela 8, com uma espessura de até 6,5 microns (vide figura 14). Conforme esperado o Titânio CP revelou uma camada aderente de HÁ, vide figura 16 (SEM) e figura 17 (EDX), enquanto a Tabela 9 mostra a análise elementar da superfície. A figura 18 (AFM) mostra que a camada de HA fixada tem uma espessura de 7 microns.

Tabela 8: Análise elementar da interface HA-aço inoxidável

Elemento	% em peso	% atômico
C	33,19	43,85
O	47,78	47,39
Al	2,12	1,25
Si	0,58	0,33
P	6,14	3,14
Ca	10,19	4,04

Razão Ca/P = 1,28

Tabela 9: Análise elementar da interface HA-titânio

Elemento	% em peso	% atômico
O	33,76	58,38
P	6,41	5,73
Ca	11,81	8,15
Ti	48,02	27,73

Razão Ca/P = 1,42

Exemplo 9

O exemplo descreve a modificação de um substrato de titânio usando contas de alumina como abrasivo e uma sílica nanoporosa como dopante. A sílica nanoporosa é conhecida como um veículo de eluição de fármacos adequado.

Foi preparado um meio misturado consistindo em 50% em volume de alumina (tamanho de partícula 100 microns, dureza Mohs 9, Comco Inc.) e 50% em volume de Sílica mesoporosa (tamanho de partícula de aproximadamente 1 micron; tamanho do poro 10 nanômetros, Glantreo Ltd., Cork, Irlanda). Um micro jateador Comco MB 1000 operando a uma pressão

de jateamento de 551,6 kPa (551,6 kPa (80 psi)) foi usado para jatear nove discos de titânio Grade 5 com 10 mm de diâmetro (Titanium 6AL-4V Sheet Medical conforme as especificações da ASTM F136). A distância do bocal para a superfície foi de 15 mm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície.

- 5 O bocal HP (alta performance) usado tinha um diâmetro de orifício de 0,15 cm (0,15 cm (0,060 polegada)) e atravessou a superfície a 3,175 mm por segundo. A superfície foi submetida a um passo através do centro de cada disco.

- 10 As amostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza envolvendo lavagem ultrasônica por 20 minutos com água desionizada para remover qualquer material que não tenha se fixado intimamente à superfície. Após a limpeza ultrasônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas ao ar em um forno a 40°C por uma hora.

- 15 As amostras foram submetidas à análise SEM (microscópio de varredura eletrônica) para determinar a presença de micropartículas de sílica na superfície do Titânio Grade 5. A Figura 19 mostra as partículas fixadas na superfície.

Exemplo 10

- 20 Esse exemplo descreve a modificação de substratos de alumínio e nitinol com um HA nanoporoso (um veículo de eluição de fármacos) como dopante e contas de alumina como abrasivo.

- 25 Foi preparado um meio misturado consistindo em 90% em peso de alumina (White Saftigrit: tamanho de malha 150, tamanho de partícula 88 microns, dureza Mohs 9, Guyson International Ltd) e 10% em peso de HA nanoporoso (tamanho médio de partícula 50 microns; partículas irregulares não-esféricas; tamanho de poro 3-4 nanômetros, Glantreo Ltd., Cork, Ireland). Um jateador Rocatec® operando a uma pressão de 500 kPa (5 bar) foi usado para jatear Alumínio e Nitinol. A distância do orifício para a superfície foi de 0,5 cm e o bocal foi mantido a 90° para a superfície. O bocal de carboneto de silício tinha um diâmetro de orifício de 1 mm e atravessou a superfície a 2 cm/segundo. a superfície foi submetida a três passagens.

As mostras foram então submetidas a um tratamento de limpeza

envolvendo lavagem ultrasônica por 20 minutos em água desionizada para remover qualquer material que não esteja intimamente fixado à superfície. Após a limpeza ultra-sônica as amostras foram lavadas com água desionizada e secadas ao ar em um forno a 40°C por uma hora.

- 5 As amostras foram submetidas à análise SEM (Microscópio de varredura eletrônica) para determinar a presença de HA nanoporoso nas superfícies de alumínio de nitinol. As figuras 20A e 20B são imagens SEM da camada de HA nanoporoso na superfície de alumínio, e a figura 21 é uma imagem de SEM da camada de HA nanoporoso na superfície de nitinol.

REIVINDICAÇÕES

1. Um método para tratar um substrato metálico, compreendendo:

5 remover um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico pelo jateamento abrasivo da superfície do óxido metálico para expor a superfície metálica; e

 entregar partículas compreendendo um dopante através de pelo menos um jato fluido à superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante.

10 2. Um método conforme reivindicado na reivindicação 1, onde a remoção é executada sob uma atmosfera inerte.

 3. Um método conforme reivindicado na reivindicação 1, onde a remoção é executada substancialmente simultaneamente com a entrega de modo que a superfície metálica não é substancialmente oxidada antes da entrega.

15 4. (cancelada)

 5. Um método conforme reivindicado na reivindicação 1, onde a etapa de jatear abrasivamente é selecionada entre jateamento abrasivo, micro jateamento, jateamento com jato de água, e jateamento por martelamento ("shoot peening").

20 6. Um método conforme reivindicado na reivindicação 1, onde a etapa de jatear abrasivamente é executada simultaneamente com a etapa de entrega das partículas contendo o dopante.

 7. Um método de tratar um substrato metálico, compreendendo:

25 remover um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor uma superfície metálica; e

 entregar partículas compreendendo um dopante através de pelo menos um jato fluido para a superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante.

30 onde a remoção é selecionada entre pelo menos uma etapa de perfuração, corte, conformação, moagem, micro-usinagem, fricção, trituração, polimento e erosão.

8. Um método de tratamento de um substrato metálico compreendendo:

remover um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor uma superfície metálica; e

5 entregar partículas compreendendo um dopante através de pelo menos um jato fluido para a superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante;

onde a remoção é selecionada de pelo menos uma etapa entre causticação ácida, causticação alcalina, e tratamento com peróxido de hidrogênio.

9. Um método de tratamento de um substrato metálico, compreendendo:

remover um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor uma superfície metálica; e

15 entregar partículas compreendendo um dopante através de pelo menos um jato fluido para a superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante;

onde a remoção compreende um tratamento a laser selecionado entre ablação, marcação/causticação, corte e revestimento.

20 10. Um método de tratamento de um substrato metálico, compreendendo:

remover um óxido metálico de uma superfície do substrato metálico para expor uma superfície metálica; e

25 entregar partículas compreendendo um dopante através de pelo menos um jato fluido para a superfície metálica para impregnar a superfície do substrato com o dopante;

onde a remoção compreende um tratamento com plasma selecionado entre causticação e limpeza.

30 11. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o substrato é selecionado entre titânio, aço inoxidável, alumínio e nitinol.

12. Um método de tratamento da superfície de um produto, o

método compreendendo:

Entregar substancialmente simultaneamente um primeiro conjunto de partículas compreendendo um dopante e um segundo conjunto de partículas compreendendo um abrasivo através de pelo menos um jato fluido para uma superfície de um produto para impregnar a superfície do produto com o dopante.

13. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido é selecionado entre jateadores, máquinas de jateamento de água abrasiva, e máquinas de jateamento por martelamento ("shoot peening") úmido.

14. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido é selecionado entre máquinas de jateamento por martelamento ("shoot peening") seco, jateadores secos, roda abrasiva, jateadores abrasivos, jateadores de areia, e micro-jateadores.

15. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 0,5 a 100 bar.

16. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 1 a 30 bar.

17. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 1 a 10 bar.

18. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 0,5 a 100 bar.

19. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão variando de 1 a 30 bar.

20. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o pelo menos um jato fluido opera a uma pressão vari-

ando de 3 a 10 bar.

21. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 12 a 20, onde o produto é um metal.

22. Um método conforme reivindicado na reivindicação 21, onde
5 o metal é escolhido entre metais puros, ligas metálicas, intermetais compreendendo fases única ou múltiplas, intermetais compreendendo fases cristalinas únicas, e intermetais compreendendo fases policristalinas.

23. Um método conforme reivindicado nas reivindicações 21 ou
22 , onde o metal é selecionado entre titânio, ligas de titânio, ligas ferrosas,
10 aço inoxidável, ligas de aço inoxidável, aço de carbono, ligas de aço de carbono, alumínio, ligas de alumínio, níquel, ligas de níquel, ligas de níquel titânio, tântalo, ligas de tântalo, nióbio, ligas de nióbio, cromo, ligas de cromo, cobalto, ligas de cobalto, metais preciosos, e ligas de metais preciosos.

24. Um método conforme reivindicado em qualquer das reivindicações 12 a 23, onde o metal é selecionado entre titânio, alumínio, aço inoxidável, e nitinol.
15

25. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o produto é um dispositivo médico implantável.

26. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde o produto é selecionado entre um catéter, fios guia, e cestas usadas na remoção de calcificações patológicas.
20

27. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde as partículas são entregues em um fluido veículo gasoso.

28. Um método conforme reivindicado na reivindicação 27, onde
25 o fluido veículo é selecionado entre nitrogênio, hidrogênio, argônio. Hélio, ar, óxido de etileno, e suas combinações.

29. Um método conforme reivindicado em qualquer reivindicação precedente, onde as partículas são entregues em um fluido veículo líquido.
30

30. Um método conforme reivindicado na reivindicação 29, onde o líquido é também um líquido de causticação.

31. Um método conforme reivindicado na reivindicação 30, onde o líquido de causticação é básico.

32. Um método conforme reivindicado na reivindicação 30, onde o líquido de causticação é ácido.

5 33. Um método conforme reivindicado em qualquer das reivindicações 12 a 32, onde a entrega é executada em um ambiente inerte.

34. Um método conforme reivindicado em qualquer das reivindicações 5, 6, e 12 a 33, onde o abrasivo é selecionado entre sílica, alumina, zircônia, titanato de bário, titanato de cálcio, titanato de sódio, óxido de titânio, vidro, vidro biocompatível, diamante, carboneto de silício, fosfato de cálcio, carbonato de cálcio, pós metálicos, arames metálicos, compostos de fibra de carbono, polímeros, compostos poliméricos, titânio, aço inoxidável, aço endurecido, ligas de cromo.

10

35. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6, e 12 a 34, onde o abrasivo tem um modulus de dureza variando de 0,1 a 10.

15

36. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 12 a 34, onde o abrasivo tem um modulus de dureza variando de 1 a 10.

20 37. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 12 a 34, onde o abrasivo tem um modulus de dureza variando de 5 a 10.

38. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 12 a 37, onde o abrasivo tem um tamanho de partícula variando de 0,1 μm a 10000 μm .

25

39. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 12 a 37, onde o abrasivo tem um tamanho de partícula variando de 1 μm a 5000 μm .

40. (Emendada) Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações 5, 6 e 12 a 37, onde o abrasivo tem um tamanho de partícula variando de 10 μm a 1000 μm .

30

41. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das

reivindicações precedentes, onde o dopante é selecionado entre polímeros, metais, cerâmicas e suas combinações.

5 42. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o dopante compreende dois ou mais materiais diferentes.

 43. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o dopante é um óxido metálico

10 44. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o dopante é selecionado entre titanato de bário, titanato de cálcio, titanato de sódio, zeólitos, zeólitos siliciosos, zeólitos contendo fósforo, sílica, alumina, zircônia, carbonato de cálcio, vidro biocompatível, vidro de fosfato de cálcio, e dióxido de titânio.

15 45. Um método conforme reivindicado em qualquer uma das reivindicações precedentes, onde o dopante é um agente osteocondutor ou osteointegrador.

 46. Um método conforme reivindicado na reivindicação 45, onde o agente osteocondutor ou osteointegrador é selecionado entre fosfatos de cálcio modificados.

20 47. Um método conforme reivindicado na reivindicação 45, onde o agente osteocondutor ou osteointegrador é selecionado entre $\text{Ca}_5(\text{PO}_4)_3\text{OH}$,

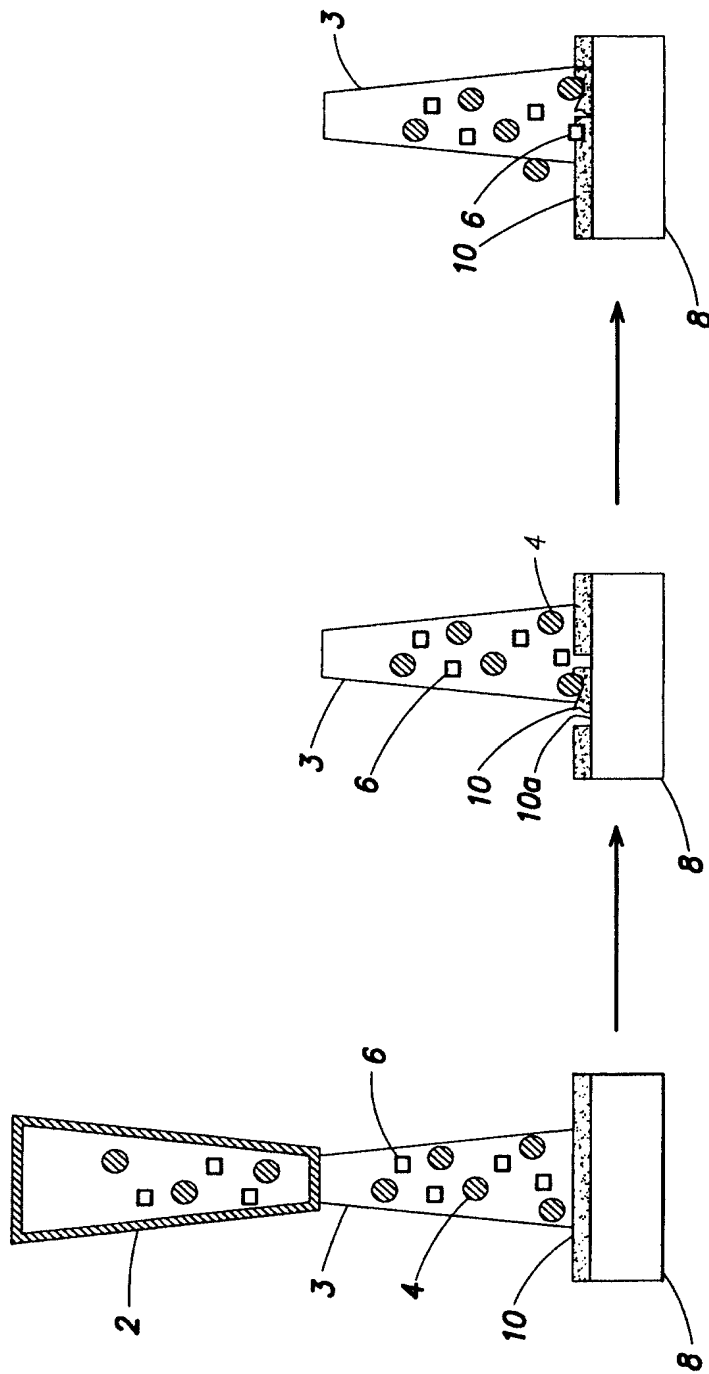
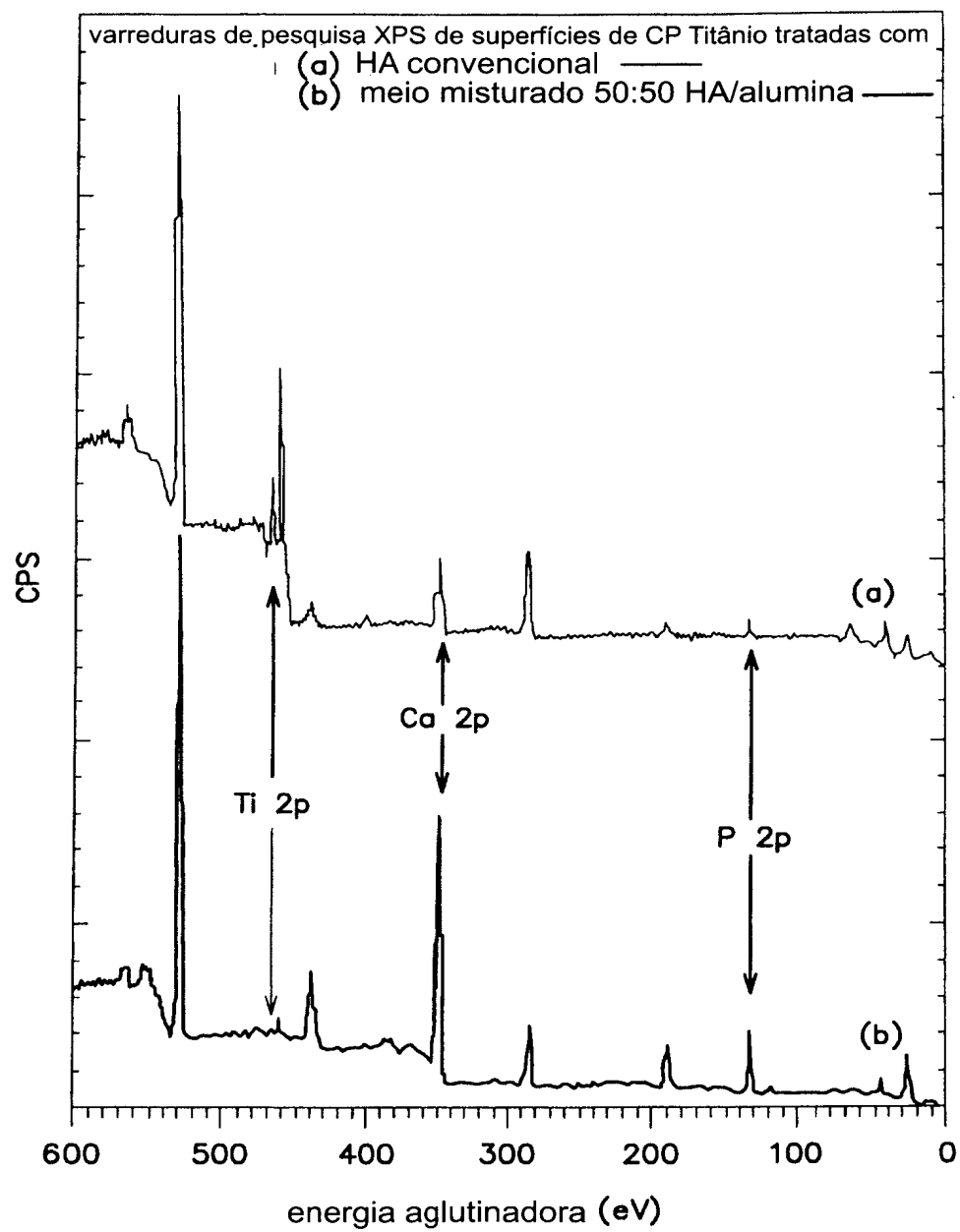


FIG. 1

**FIG. 2**

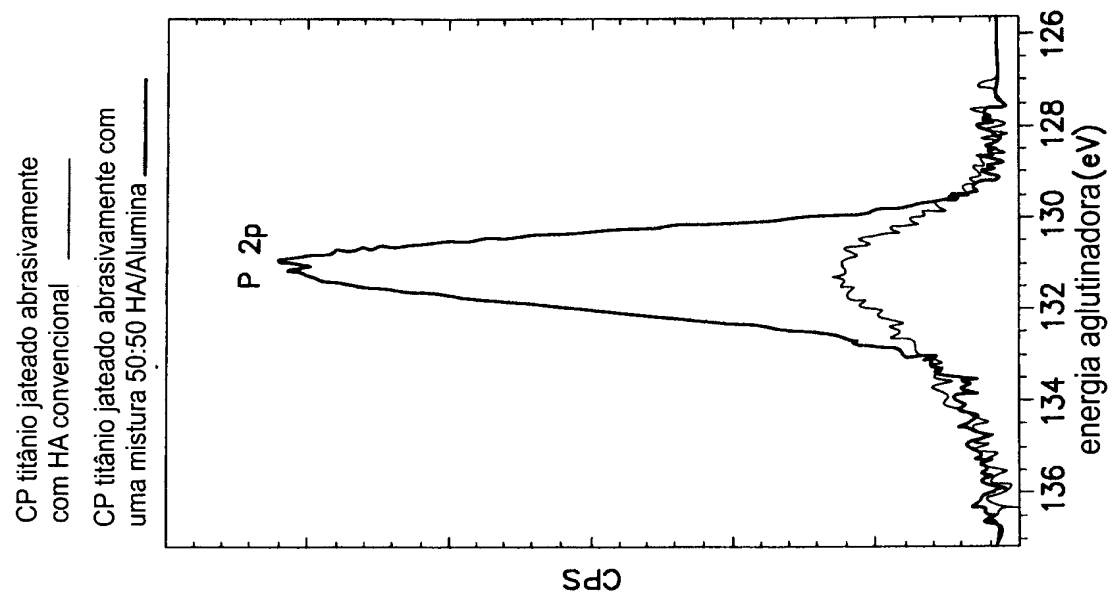


FIG. 3B

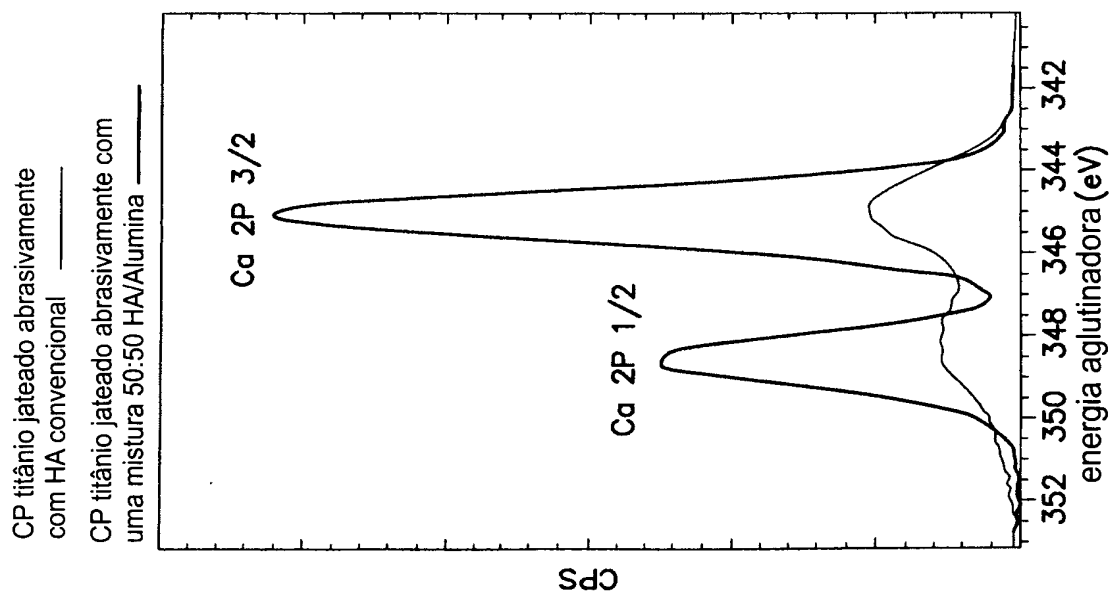
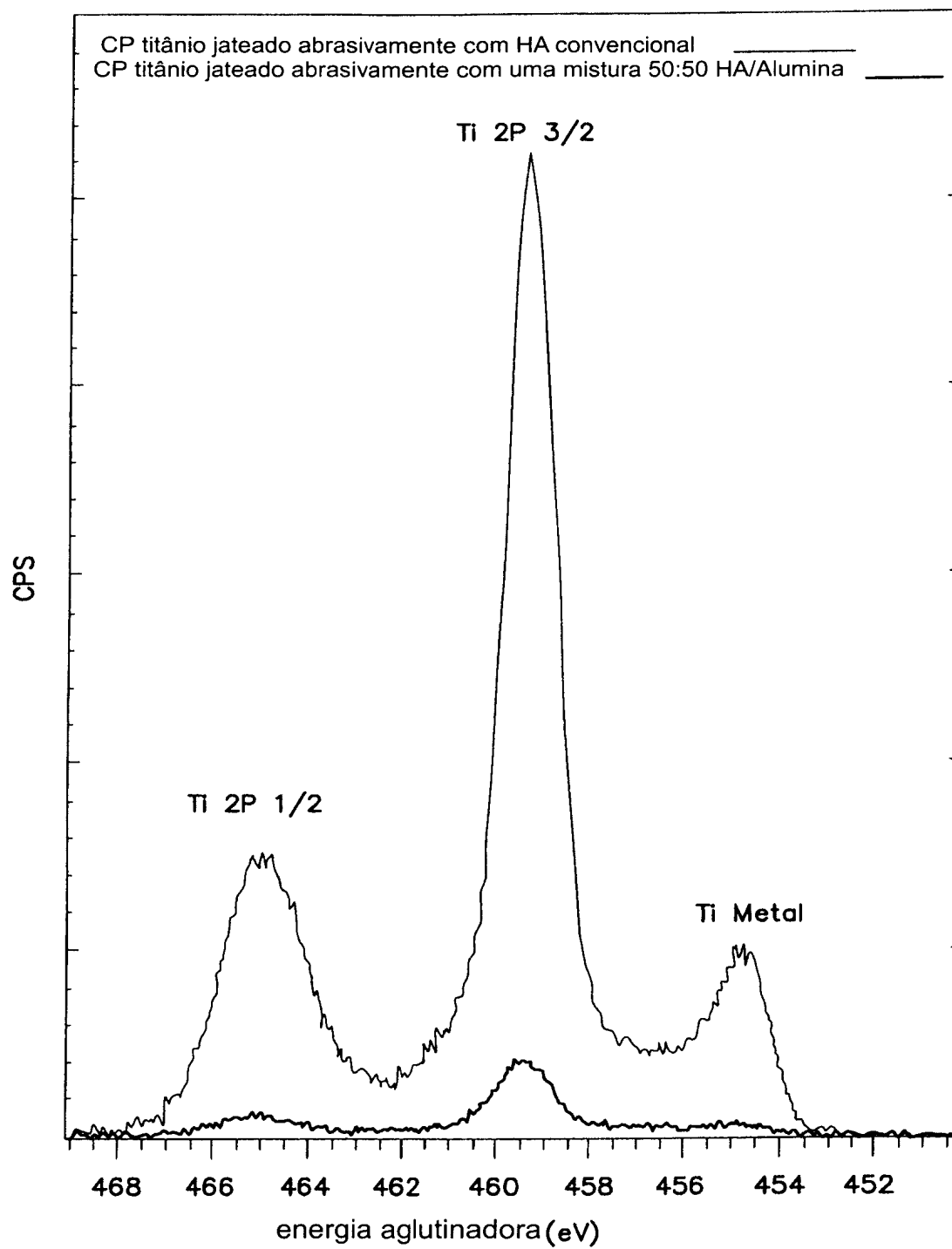


FIG. 3A

**FIG. 4**

5/24

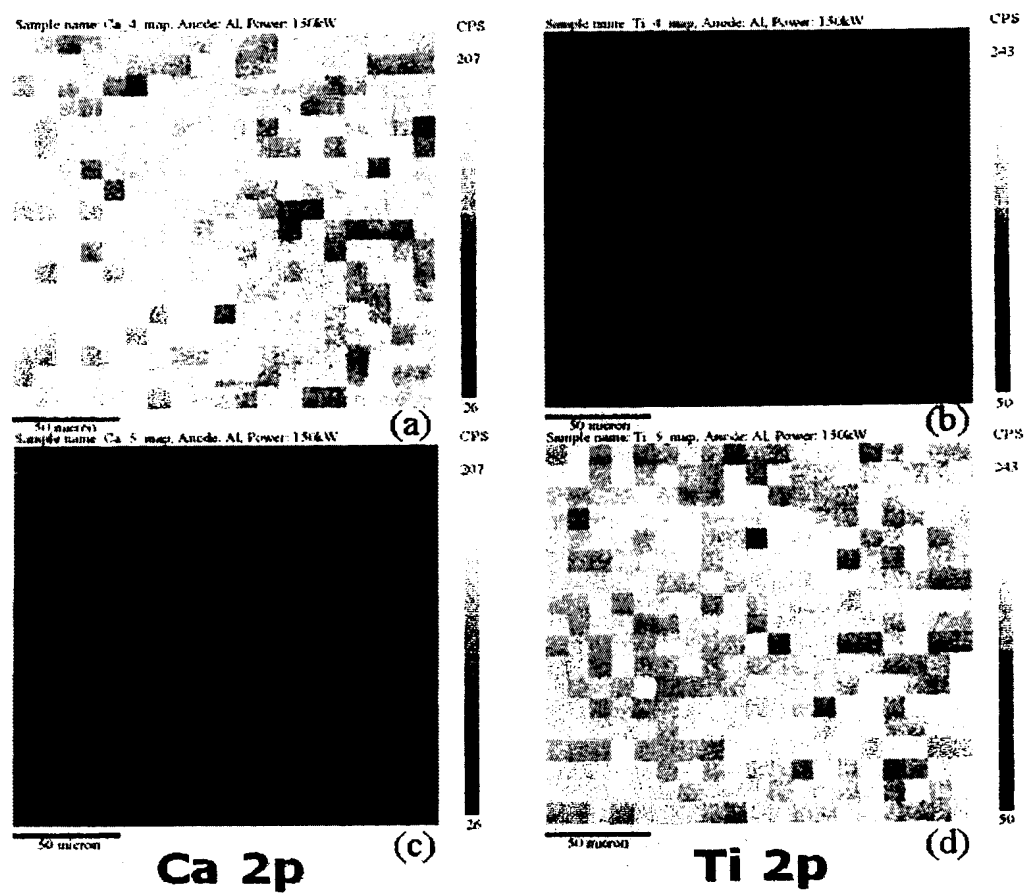


FIG. 5

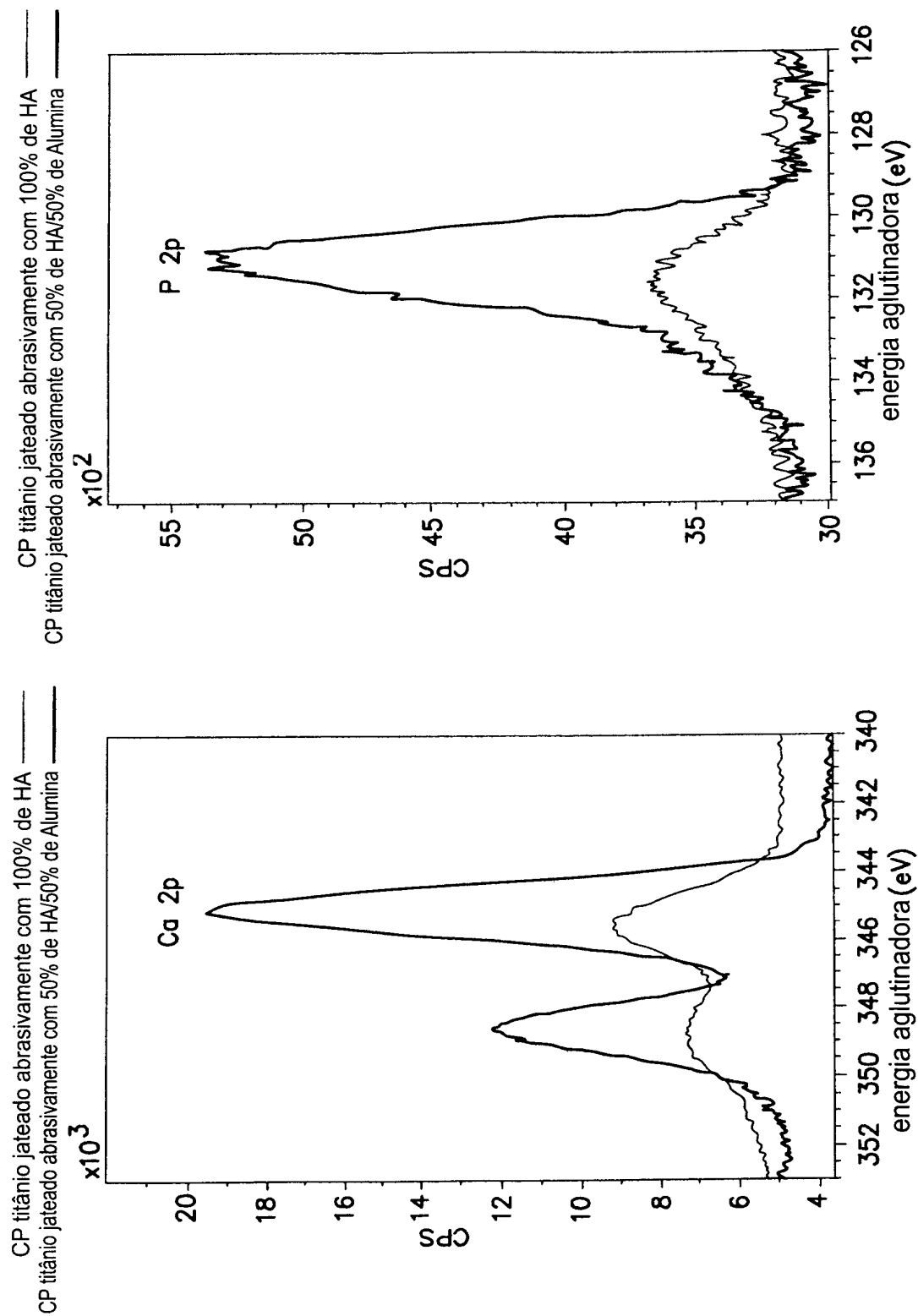


FIG. 6B

FIG. 6A

7/24

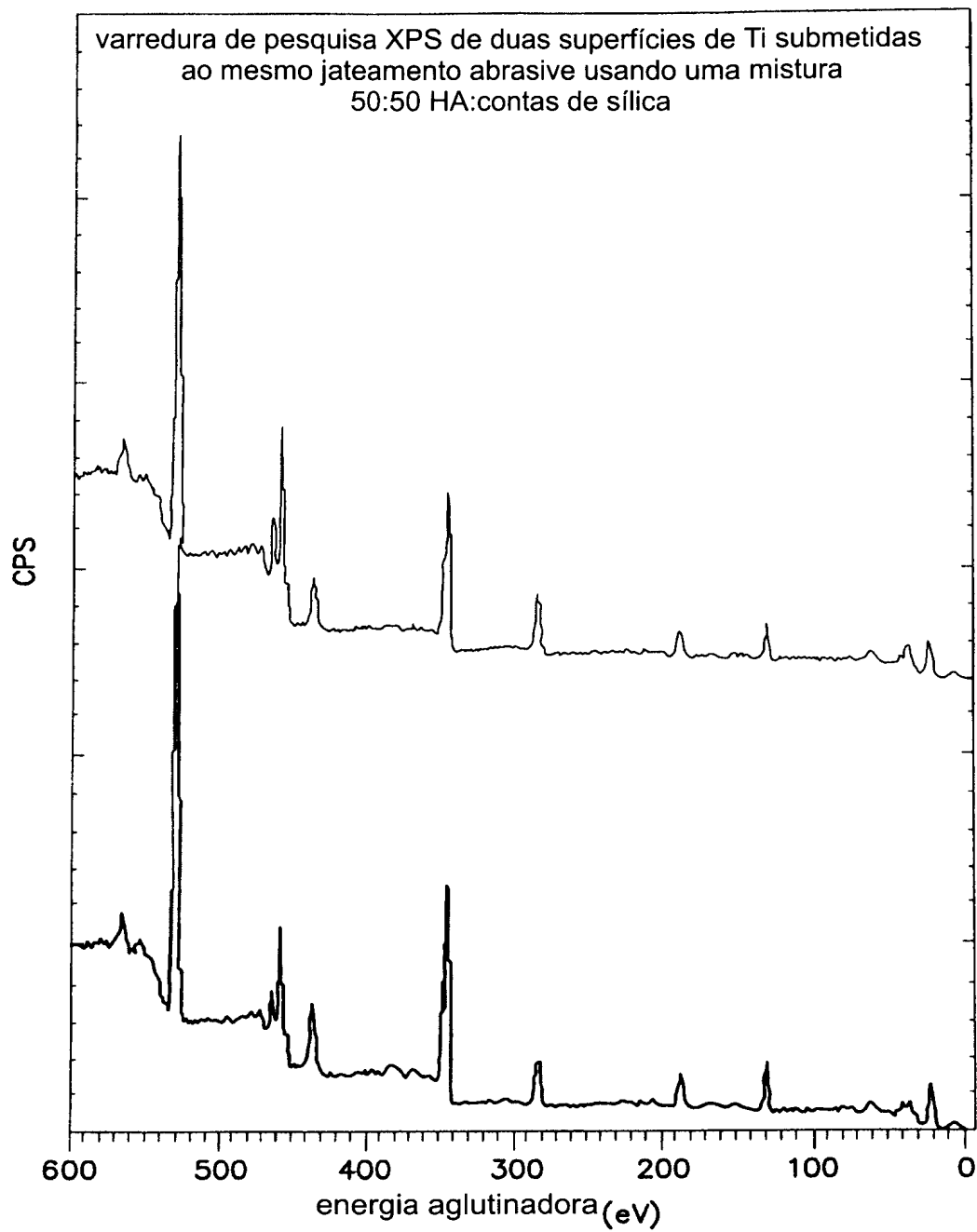


FIG. 7

8/24



Fig 8.1 *Staphylococcus aureus*

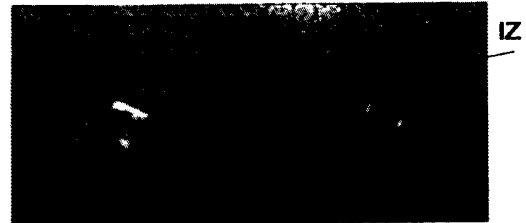


Fig 8.2 *Escherichia coli*

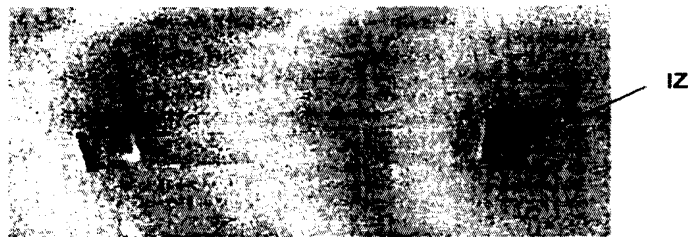


Fig 8.3 *Pseudomonas aeruginosa*

FIG. 8

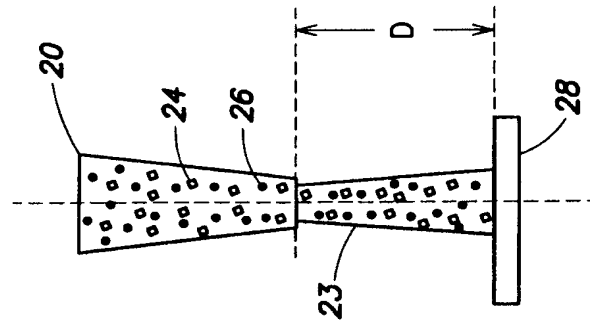


FIG. 9A

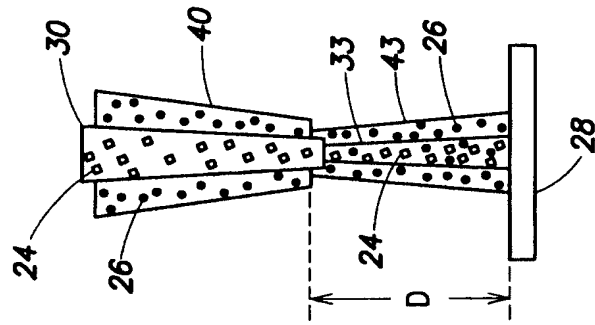


FIG. 9B

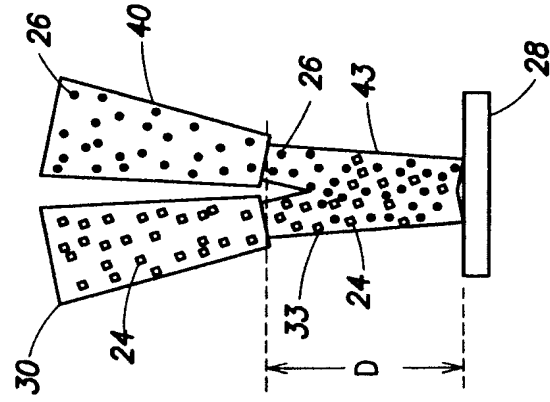


FIG. 9C

10/24

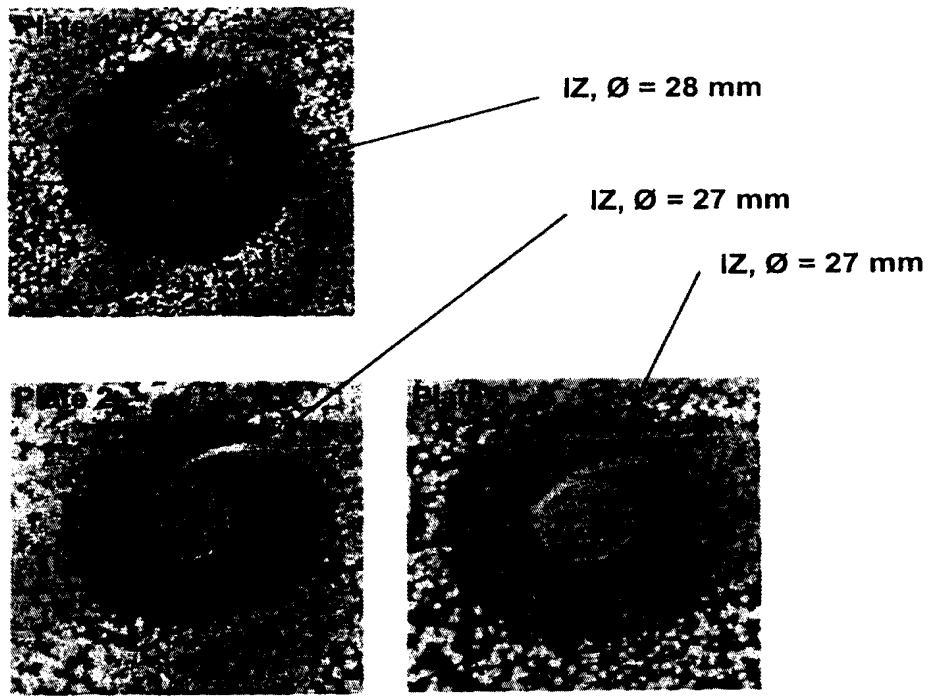
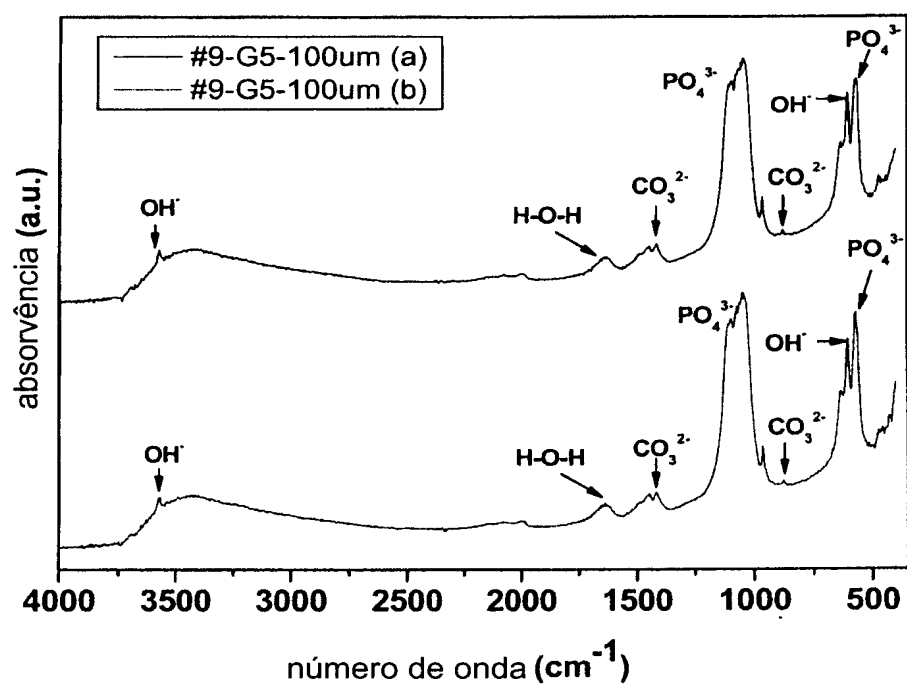


FIG. 10

**FIG. 11A**

12/24

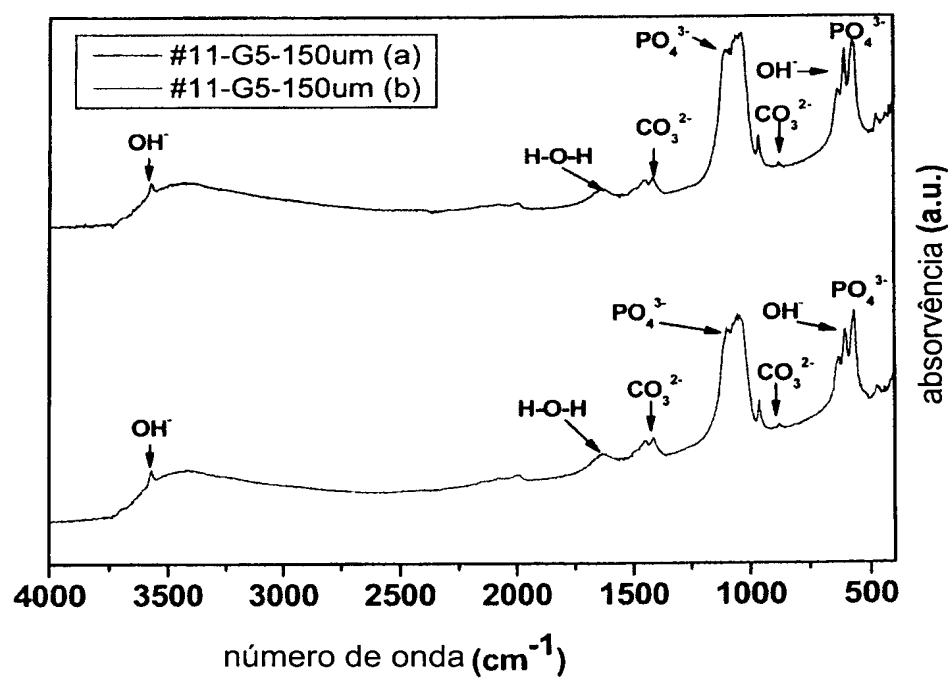
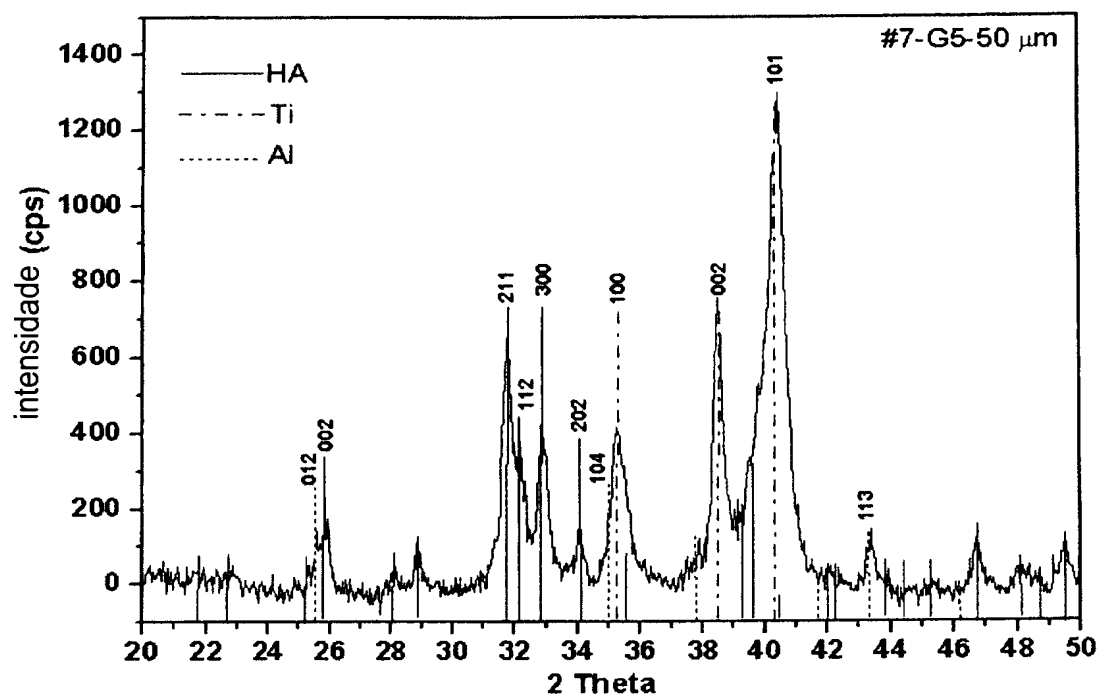
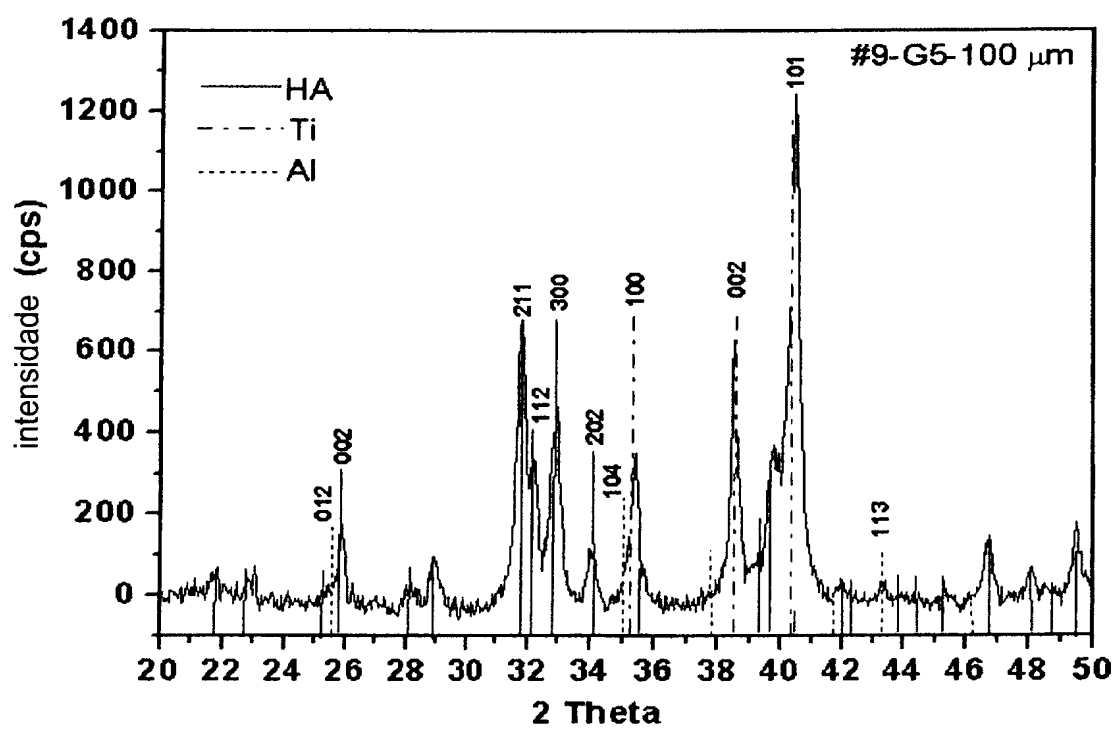
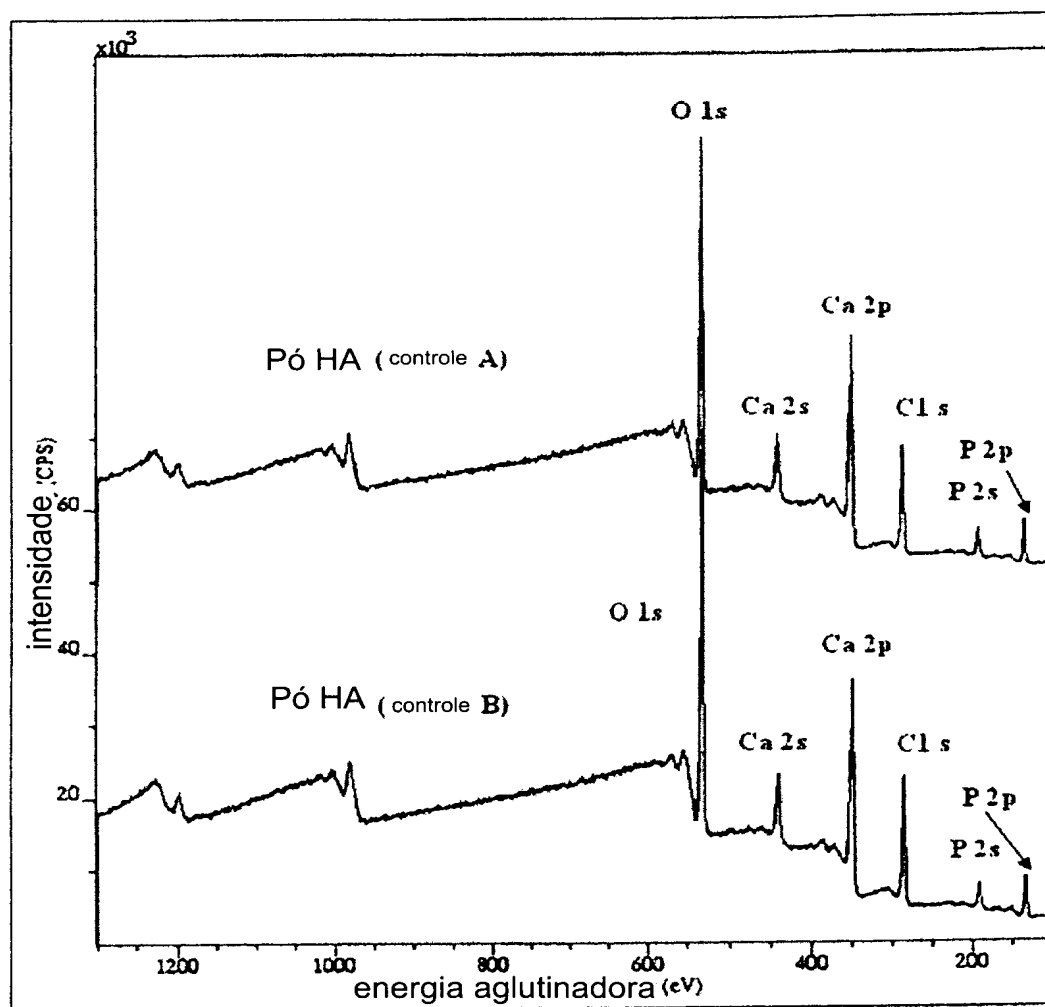


FIG. 11B

**FIG. 12A**

**FIG. 12B**

**FIG. 13**

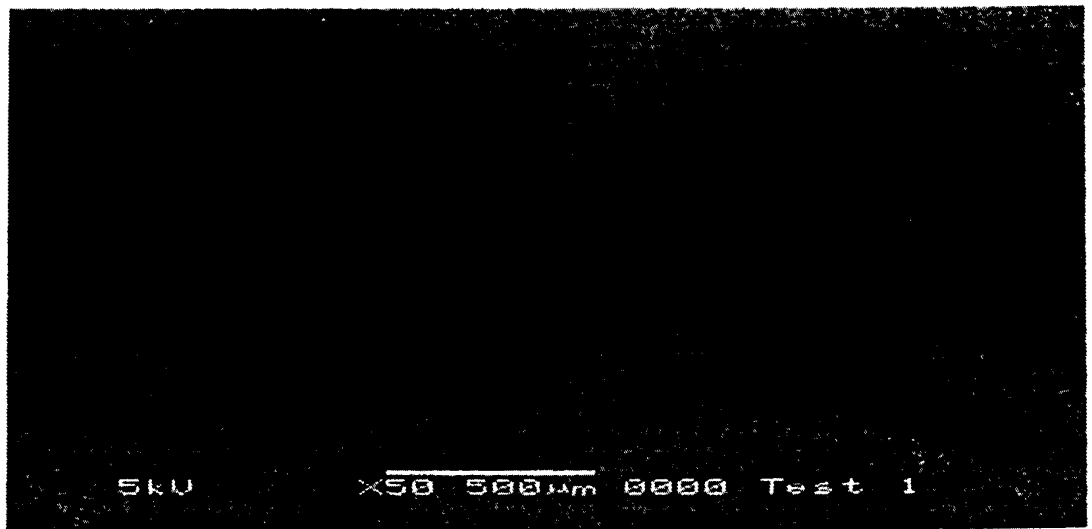
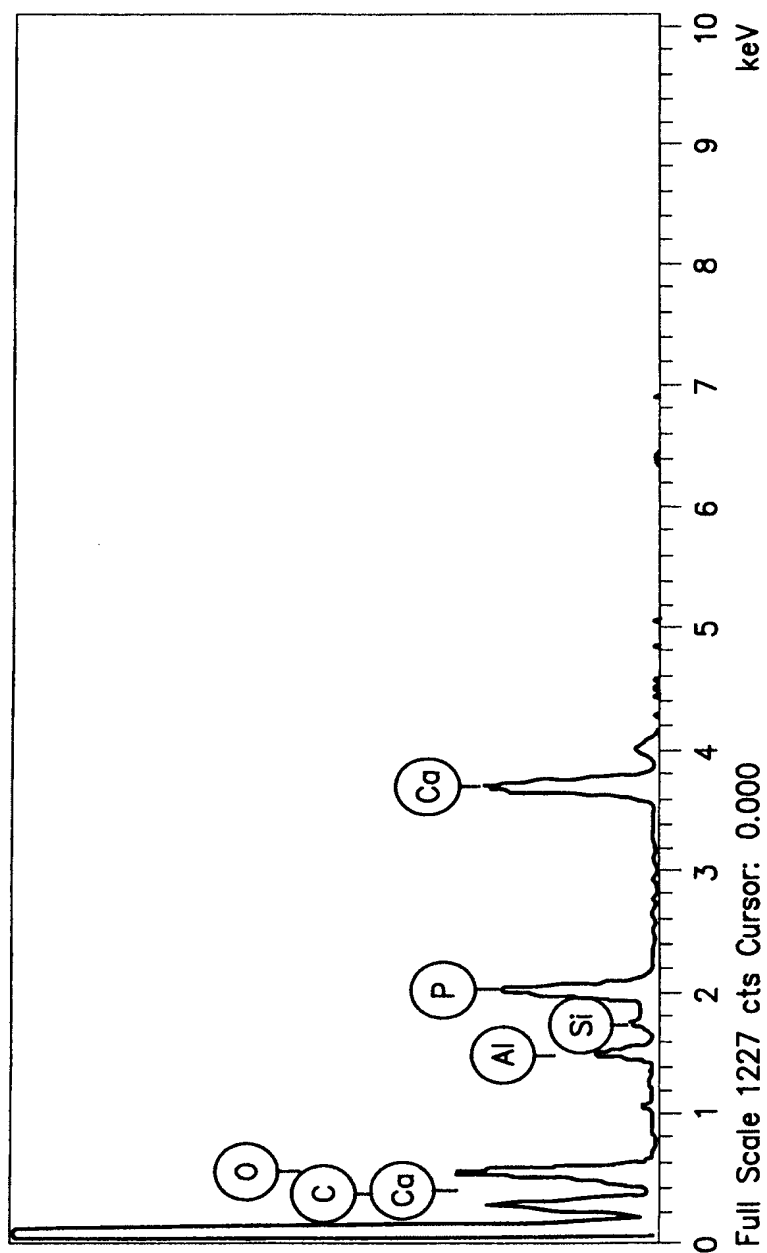


FIG. 14

**FIG. 15**

18/24

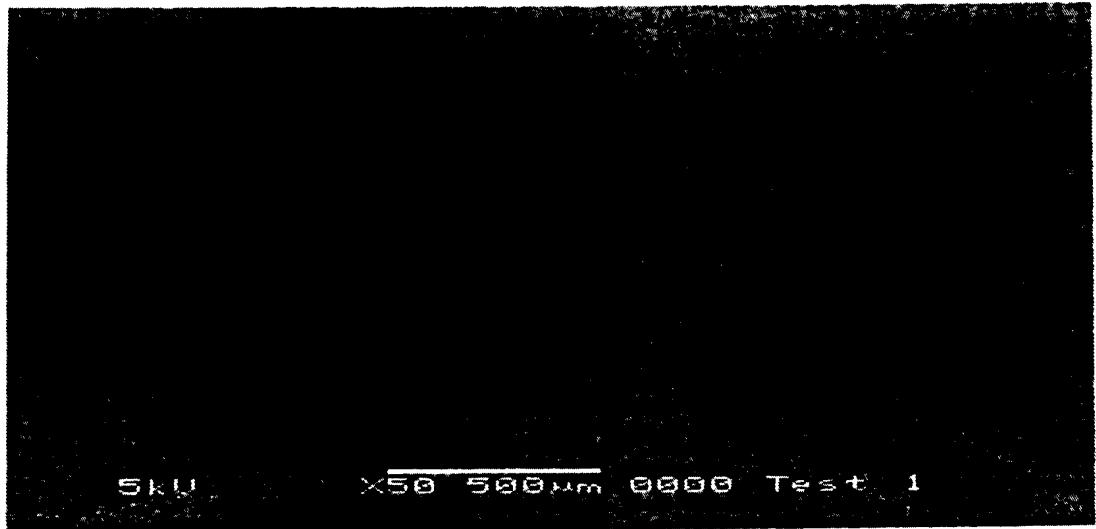
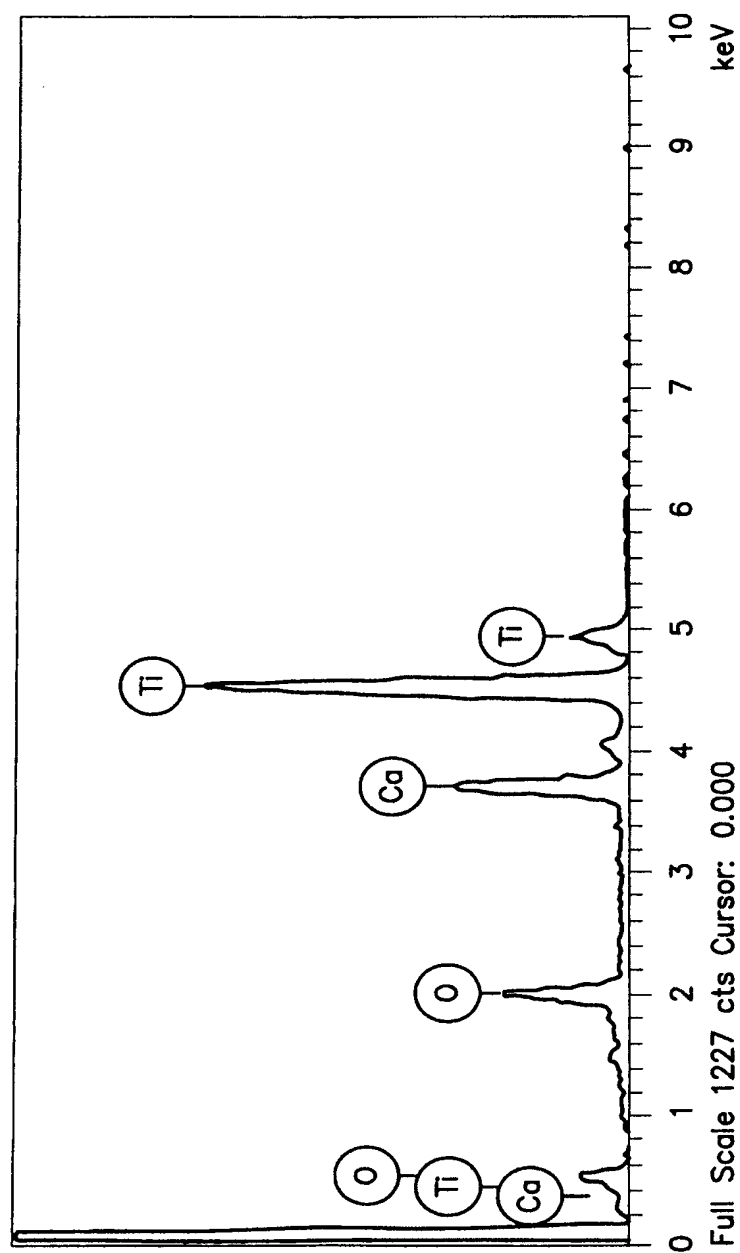


FIG. 16

**FIG. 17**

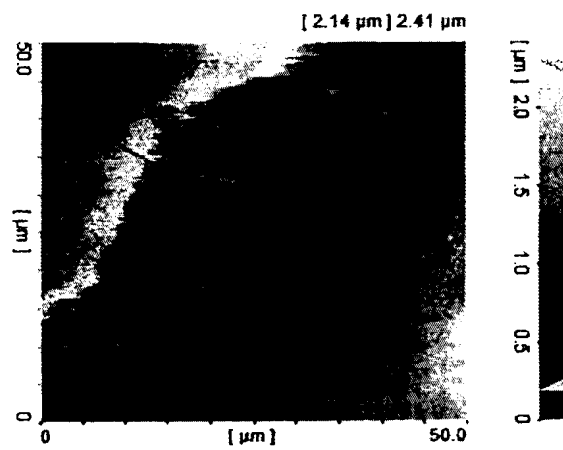


FIG. 18A

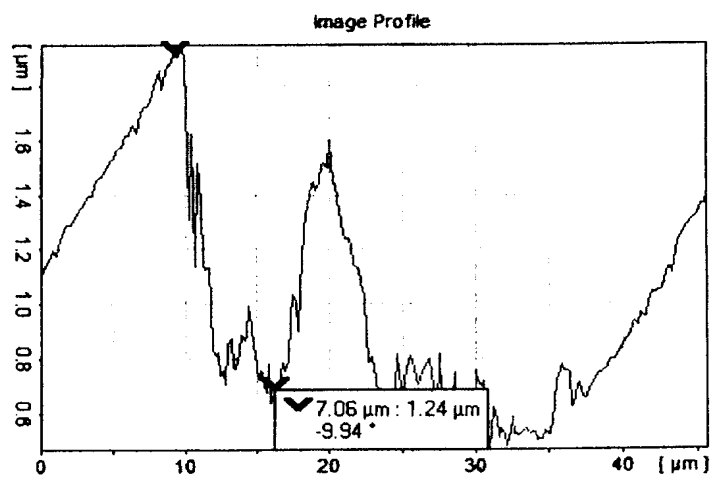


FIG. 18B

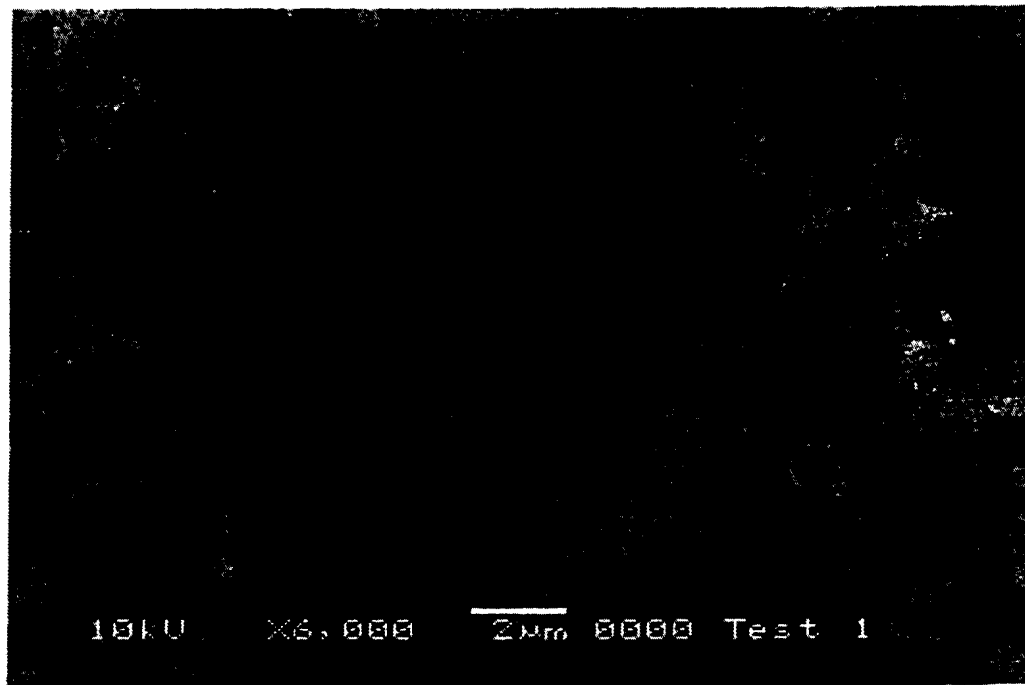


FIG. 19

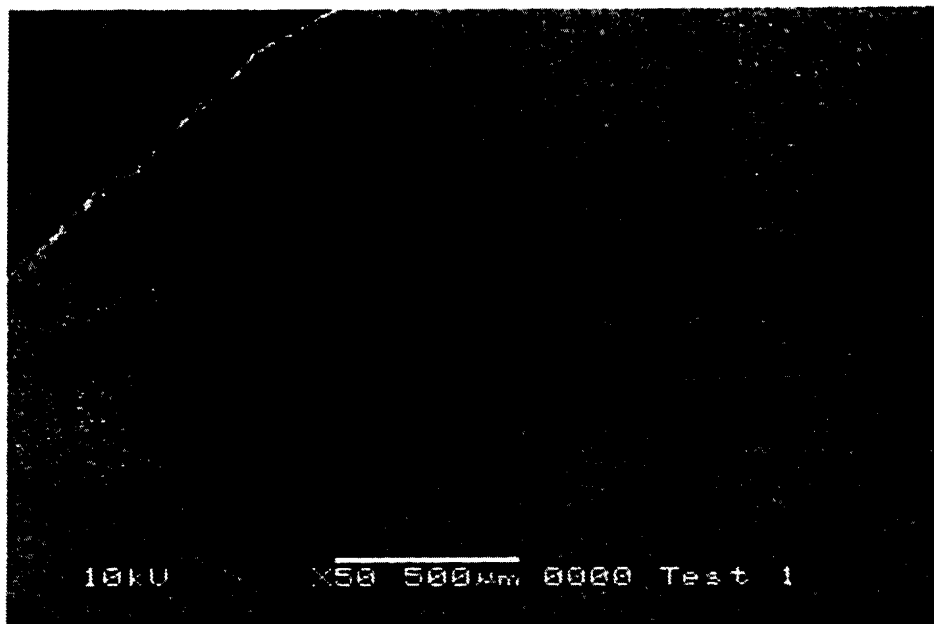
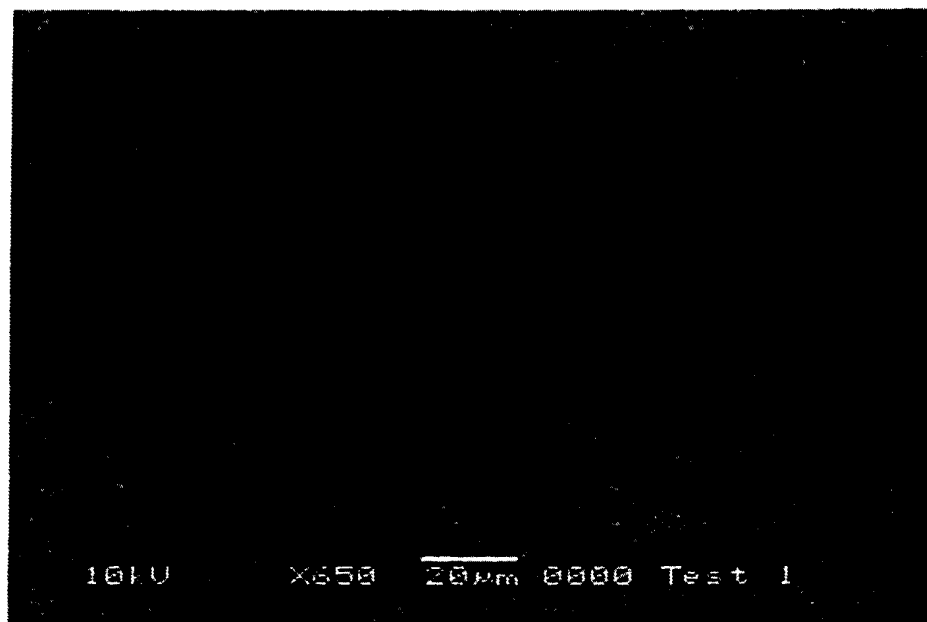


FIG. 20A



101U X650 20µm 0000 Test 1

FIG. 20B

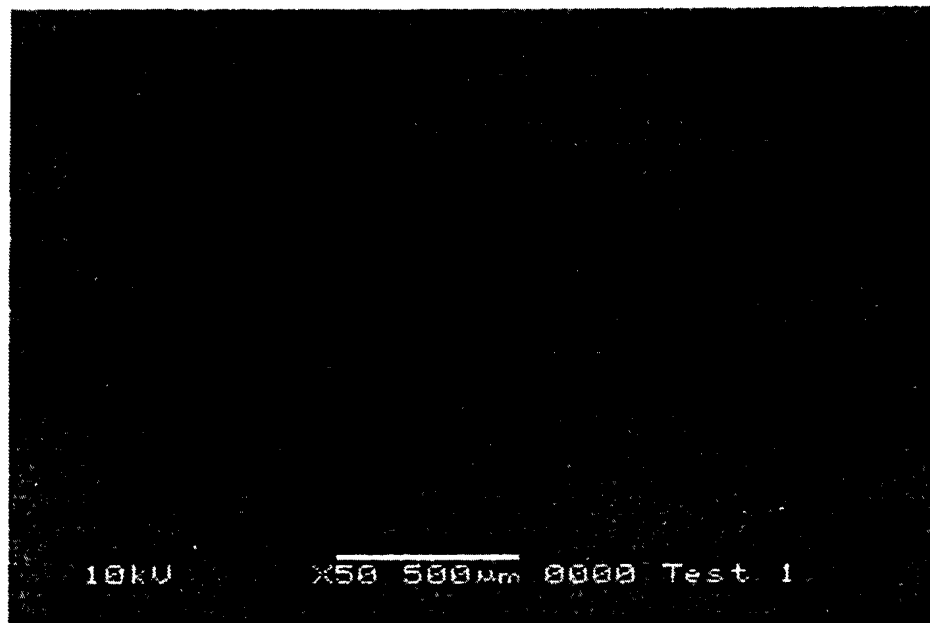


FIG. 21

RESUMO

Patente de Invenção: "**MÉTODO DE DOPAR SUPERFÍCIES**".

Estão descritas aqui métodos de tratamento da superfície de um produto. O método compreende a remoção de uma superfície de uma camada de óxido do substrato metálico para expor uma superfície metálica, e entregar partículas compreendendo um dopante por um pelo menos um jato fluido à superfície metálica para impregnar a superfície do produto com o dopante. O método também compreende entregar substancialmente simultaneamente um primeiro conjunto de partículas compreendendo um dopante e um segundo conjunto de partículas compreendendo um abrasivo por pelo menos um jato fluido à superfície de um produto para impregnar a superfície do produto com o dopante.