



República Federativa do Brasil
Ministério da Economia
Instituto Nacional da Propriedade Industrial

(21) PI 0919992-6 A2



(22) Data do Depósito: 25/08/2009

(43) Data da Publicação Nacional: 11/08/2020

(54) Título: "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS E MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS"

(51) Int. Cl.: A61L 27/00.

(71) Depositante(es): PROSTEC CO., LTD.

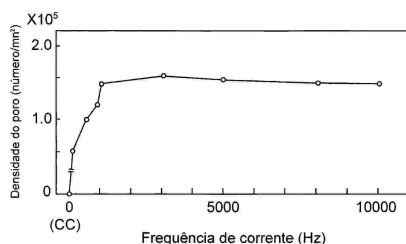
(72) Inventor(es): HIROYUKI TSUCHIYA; TAKEFUMI TAKAYA; MASATSUGU MAEJIMA.

(86) Pedido PCT: PCT JP2009004096 de 25/08/2009

(87) Publicação PCT: WO 2011/024216 de 03/03/2011

(85) Data da Fase Nacional: 18/07/2011

(57) **Resumo:** SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS E MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS, onde são providos suprimentos médicos que têm excelente atividade antimicrobiana e são superiores na durabilidade da atividade antimicrobiana e na biocompatibilidade, e um método para produzir os suprimentos médicos; um material de base é tratado realizando tratamento de oxidação anódica para executar a eletrólise, aplicando corrente pulsada com uma frequência de 50 a 10000 Gz no material de base em um banho ácido eletrolítico ou um banho alcalino eletrolítico, para formar uma película com microporos e/ou micro desníveis com uma densidade preferivelmente de $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ na superfície do material de base e, depois, pela realização de tratamento de impregnação por iodo para impregnar a película com iodo ou compostos de iodo; o composto de iodo é, de preferência, polivinilpirrolidona-iodo, (Beta)-ciclodextrina iodo ou iodeto de prata; além disso, o material de base é, de preferência, um material metálico de Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável, e uma liga de Co-Cr com biocompatibilidade; a película pode ser formada utilizando qualquer tratamento medicamentoso, tratamento de processamento térmico e tratamento de processamento mecânico ou uma combinação destes tratamentos no lugar do tratamento de oxidação anódica. Isso produz tal efeito que (...).



"SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS E
MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS"

O presente Pedido de Patente de Invenção está relacionado a suprimentos médicos e, em especial, a uma melhoria na atividade antimicrobiana de suprimentos médicos, tais como ossos artificiais e dispositivos osteossintéticos e de fixação, que são implantados em corpos vivos antes da utilização.

O recente desenvolvimento das tecnologias médicas levou a um panorama em que muitas tecnologias são utilizadas clinicamente para enxertar implantes que reparam e substituem ossos e juntas imperfeitos ou que tenham funções desgastadas em corpos vivos, tais como os corpos humanos. Quanto às características necessárias para cada um dos implantes utilizados nessas tecnologias, é desejável que os implantes tenham a mesma força como parte do corpo vivo antes de substituídos e, também, primeiramente, compatibilidade com um corpo vivo, isto é, biocompatibilidade. Exemplos de materiais metálicos biocompatíveis com tais características incluem titânio, ligas de titânio e ligas de aço inoxidável e Co-Cr. No entanto, esses materiais metálicos não têm atividade vital, de maneira que não estão quimicamente ligados a um osso, causando problemas com relação às ocorrências de uma lacuna e um afrouxamento durante um longo tempo de uso.

Em vista de tais problemas, é descrito, por exemplo, no Documento de Patente 1, um método para formar um filme de óxido no qual uma pasta que contém peróxido de hidrogênio é colocada em contato com a superfície de um metal,

que é um material de base, para, com isso, converter a superfície do material de base em um óxido de metal. É descrito no documento que, de acordo com essas tecnologias, um filme de óxido pode ser formado em um curto período de tempo e é obtida boa biocompatibilidade.

Além disso, aparte dos problemas acima citados, esses implantes causam um problema no qual, quando esses implantes são enxertados em corpos vivos, há alta incidência de infecções, como a supuração da parte doente.

Para lidar com tal problema, há a ideia de utilizar, como materiais de implante, o Cu e a Ag que são bastante conhecidos por apresentar excelente atividade antimicrobiana. Por exemplo, o Documento de Não Patente 1 revela os resultados obtidos, realizando um experimento no qual a Ag, conhecida por apresentar alta atividade antimicrobiana, é transplantada como um implante (feito de prata pura) em um animal (hamster). De acordo com os resultados, é necessário decidir cuidadosamente sobre a utilização da Ag como um material de implante, porque um implante de prata causa inflamação e inchaço mais graves em comparação com um implante de titânio ou de aço inoxidável, mostrando que o implante de prata é deteriorado no contato com um corpo vivo.

Além disso, o Documento de Não Patente 2 relata o resultado de um experimento a respeito da inibição de infecções por pino no caso de utilização de um pino de fixação externa revestido com Ag. De acordo com esses resultados, não foi observado que as células bacterianas são reduzidas suficientemente pelo revestimento de Ag e foi

observado um aumento no nível de Ag no sangue pelo enxerto do pino de fixação externa revestido com Ag em um corpo vivo.

DOCUMENTO DA TÉCNICA ANTERIOR

DOCUMENTO DE PATENTE

- 5 Documento de Patente 1: Pedido de Patente Japonesa Submetida à Inspeção Pública N° 2008-6164

DOCUMENTO DE NÃO PATENTE

- Documento de Não Patente 1: C.N. Kraft, et al.: Journal of Biomedical Materials Research Parte A. Vol. 49 (1999) 2ª Edição, 10 Páginas 192-199.

Documento de Não Patente 2: A. Masse, et al.: Journal of Biochemical Materials Research Parte B: Applied Biomaterials, Vol. 53 (2000) 5ª Edição, Páginas 600-604.

- 15 PROBLEMAS A SEREM RESOLVIDOS PELO PRESENTE PEDIDO DE PATENTE DE INVENÇÃO

Em vista dos problemas da técnica anterior, é um objetivo do presente Pedido de Patente de Invenção fornecer suprimentos médicos que possam inibir infecções com diversas bactérias por um longo período de tempo, ter excelente 20 atividade antimicrobiana e ter durabilidade superior na atividade antimicrobiana e superior também na biocompatibilidade e prover um método para produzir os suprimentos médicos.

MEIOS PARA RESOLVER OS PROBLEMAS

- 25 Os inventores do presente Pedido de Patente de Invenção focaram sua atenção no iodo e em compostos de iodo como materiais com atividade antimicrobiana. O iodo possui atividade esterilizante e atividade antimicrobiana.

Também é utilizado como desinfetante e tido como de baixa toxicidade em corpos vivos. Em vista disto, os inventores do presente Pedido de Patente de Invenção conceberam a ideia de impregnar a superfície de um material de base de implante com iodo ou compostos de iodo para inibir infecções associadas com um implante. Os inventores do presente Pedido de Patente de Invenção conceberam uma ideia que, se a superfície de um material de base de implante for impregnada com iodo ou compostos de iodo e o iodo for liberado aos poucos, isso fará com que o próprio implante seja esterilizado e isso também é bastante eficaz para manter a atividade antimicrobiana posterior. Os inventores do presente Pedido de Patente de Invenção fizeram estudos adicionais e, como resultado, descobriram que quando o material de base era oxidado anodicamente em uma solução eletrolítica com uma composição específica, utilizando corrente pulsada com uma frequência em uma faixa pré-determinada, era formado um filme de óxido com muitos microporos no material de base e, além disso, esses microporos poderiam estar impregnados com iodo ou compostos de iodo, mostrando que esses poros eram bastante eficazes para melhorar a continuidade da atividade antimicrobiana.

Será descrito, primeiro, o experimento fundamental feito pelos inventores do presente Pedido de Patente de Invenção.

Uma liga de Ti (base em % de massa, Al 6% - V 4% - Ti base; tipo JIS - liga 60) foi utilizada como material de base para produzir uma peça de teste semelhante a um disco (espessura da placa: 1,5 mm). Essas peças de teste foram

submetidas a tratamento de desengorduramento e, depois, a tratamento de oxidação anódica. No tratamento de oxidação anódica, a peça de teste foi eletrolisada em uma tensão constante (150 V) por 5 minutos em uma solução ácida eletrolítica (temperatura da solução: temperatura ambiente) de um banho de mistura contendo ácido sulfúrico (35 g/l) - ácido fosfórico (25 g/l) - peróxido de hidrogênio aquoso (10 g/l). Nesse caso, embora a carga da corrente seja feita para ter uma densidade de corrente inicial de 8 A/dm^2 , o valor da corrente foi reduzido em ordem junto com a passagem do tempo por causa da eletrólise em tensão constante. Nesse caso, foi utilizada como corrente uma corrente pulsada de 50 a 10000 Hz. O teste também foi feito utilizando corrente contínua (CC), como a corrente de carga.

Depois, a peça de teste anodicamente oxidada foi limpa com água e, então, submetida a tratamento de impregnação por iodo, no qual a peça de teste foi mergulhada em uma solução aquosa de composto de iodo preparada dissolvendo 0,5% em massa de um polivinilpirrolidona-iodo (PVPI), que era um composto de iodo em água pura; a peça de teste foi disposta no lado do ânodo e uma placa de Ti puro foi disposta no lado do cátodo e a peça de teste foi eletrolisada a uma tensão constante de 120 V por 5 minutos para causar a eletroforese, com isso impregnando um filme de óxido da superfície da peça de teste com o composto de iodo. Nessa impregnação com composto de iodo, a densidade inicial da corrente foi ajustada para cerca de $0,2 \text{ A/dm}^2$. Uma parte das peças de teste não foi submetida à impregnação com compostos de iodo.

Primeiro, as peças de teste

anodicamente oxidadas foram submetidas a um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2.500 vezes) para ser utilizado para observar a estrutura da superfície do filme de óxido formado na superfície da peça de teste. Cada peça de teste
5 foi observada a partir de cinco ou mais campos visuais para mensurar o número de poros formados no filme de óxido em cada campo visual. Depois, foi calculada uma média aritmética dos valores obtidos para determinar o número de poros do filme de óxido formado na superfície de cada peça de teste. Nesse caso,
10 o segmento de cada peça de teste também foi observado por um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2500 vezes) para medir a espessura do filme de óxido formado.

Além disso, com relação às peças de teste submetidas a tratamento de oxidação anódica e às peças
15 de teste submetidas a tratamento de oxidação anódica e tratamento de impregnação por iodo, foi realizado um teste de atividade antimicrobiana pelo método de cobertura por filme de acordo com as disposições da JIS Z 2801. A *Escherichia coli* (cepas JCM 1649) foi utilizada como o órgão patogênico e o número de células
20 restantes após passar um tempo prescrito (24 h) foi medido para avaliar a atividade antimicrobiana da peça de teste. O teste foi repetido duas vezes cada. Como o número de células restantes depois de um tempo prescrito passado foi menor, a peça de teste foi avaliada para ter uma atividade antimicrobiana superior.
25 Quando o número de células que era, em um primeiro momento, 36000/ml ($3,6 \times 10^4$ /ml) foi reduzido para menos de 10/ml depois de passado um tempo prescrito (24 h), foi classificado como 4 (valor de atividade antimicrobiana); quando o número de células

era 10 ou mais e menos de 100/ml, este foi classificado como 3 (valor de atividade antimicrobiana); quando o número de células foi 100 ou mais e menos de 1000/ml, este foi classificado como 2 (valor de atividade antimicrobiana); quando o número de células foi 1000 ou mais e menos de 10.000/ml, este foi classificado como 1 (valor de atividade antimicrobiana) e quando o número de células foi 10.000 ou mais, este foi classificado como 0 (valor de atividade antimicrobiana).

Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 1.

Tabela 1

Nº da peça de teste	Material de base*	Tratamento de oxidação anódica		Tratamento de impregnação por iodo de Tratado ou não tratado	Classificação da atividade antimicrobiana Depois de 24 h
		Carga de corrente			
		Tipo**	Frequência Hz		
1	A	b	-	Não tratado	0
2	A	b	-	Tratado	1
3	A	a	50	Não tratado	0
4	A	a	50	Tratado	2
5	A	a	500	Não tratado	0
6	A	a	500	Tratado	2
7	A	a	800	Não tratado	0
8	A	a	800	Tratado	3
9	A	a	1000	Não tratado	0
10	A	a	1000	Tratado	4
11	A	a	3000	Não tratado	0
12	A	a	3000	Tratado	4
13	A	a	5000	Não tratado	0
14	A	a	5000	Tratado	4
15	A	a	8000	Não tratado	0
16	A	a	8000	Tratado	3
17	A	a	10000	Não tratado	0
18	A	a	10000	Tratado	3

*) A: Liga de Ti (Tipo JIS - liga 60)

***) a: corrente pulsada, b: corrente contínua

No caso em que não há tratamento com impregnação por iodo e apenas o tratamento de oxidação anódica

é realizado, o valor da atividade antimicrobiana é 0 e não é observada melhora na atividade antimicrobiana. A atividade antimicrobiana é melhorada de forma mais significativa no caso da realização de tratamento de oxidação anódica adicionando corrente pulsada em uma frequência de 50 Hz ou mais, do que no caso da realização de tratamento de oxidação anódica adicionando corrente contínua. Esclarece-se que a atividade antimicrobiana é significativamente melhorada quando o tratamento de oxidação anódica é realizado pela aplicação de corrente pulsada em uma frequência de, particularmente, 800 Hz ou mais, e mais preferivelmente de 1000-5000 Hz. Fica esclarecido a partir da relação entre a densidade dos microporos formados e a frequência da carga de corrente pulsada no tratamento de oxidação anódica, conforme ilustrado na Figura 1. É possível constatar a partir da Figura 1 que, quando a frequência da carga de corrente pulsada é definida para ser 50 Hz ou mais, a densidade dos microporos a serem formados é significativamente aumentada para até $5 \times 10^4/\text{mm}^2$. Quando a frequência é 0, ou seja, quando a corrente contínua é aplicada, há uma irregularidade ideal no filme e quase não há microporos formados, conforme mostrado na Figura 3(a). Ao contrário, quando a frequência da corrente de pulso aplicada é de 50 Hz, a irregularidade ideal desaparece e muitos microporos são claramente formados no filme, conforme mostrado na Figura 3(b). Além do mais, quando a frequência da corrente de pulso aplicada chega até 1000 Hz, são formados muito mais microporos, conforme mostrado na Figura 3(c). Foi constatado a partir da comparação mostrada na Tabela 1 e na Figura 1 que os suprimentos que têm um filme com microporos e um aumento na densidade de poros

de, pelo menos, $5 \times 10^4 / 2$ mm ou mais e que foram submetidos a tratamento de impregnação por iodo são capazes de ter excelente atividade antimicrobiana.

Além disso, conforme mostrado na
5 Figura 2, verificou-se que se uma corrente de pulso com uma frequência de 50 Hz ou mais for aplicada para realizar tratamento de oxidação anódica, são formados muitos microporos e um filme com 3 μ m ou mais de espessura podem ser formado.

Foi constatado a partir dos
10 resultados acima que, quando uma corrente de pulso com uma frequência de 50 Hz ou mais é aplicada para realizar tratamento de oxidação anódica, um filme que contém muitos dos microporos descritos acima e que possui uma espessura de, preferivelmente, 3 μ m ou mais, pode ser formado sobre o material de base e que,
15 quando a película está impregnada de iodo ou compostos de iodo, a atividade antimicrobiana do material de base é melhorada significativamente.

O presente Pedido de Patente de Invenção foi concluído com base nas descobertas acima citadas
20 e outros estudos adicionais.

Especificamente, os pontos essenciais do presente Pedido de Patente de Invenção são os seguintes:

1) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", do tipo que utilizam um
25 material metálico como material de base, caracterizados pelo fato de compreender uma película com microporos e/ou micro desníveis na superfície do material de base, onde os microporos e/ou micro desníveis são impregnados com iodo ou compostos de

iodo.

2) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com (1), caracterizados pelo fato de que a película compreende os microporos e/ou micro desníveis com uma densidade de, pelo menos,
5 $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ ou mais.

3) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que a película é formada por qualquer tratamento eletroquímico, tratamento químico, tratamento térmico e/ou mecânico ou uma combinação de dois ou mais destes
10 tratamentos.

4) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com 3, caracterizados pelo fato de que o tratamento eletroquímico é tratamento de oxidação anódica, o tratamento químico é tratamento medicamentoso, o tratamento térmico e/ou mecânico é
15 qualquer tratamento por aquecimento, tratamento de processamento térmico ou tratamento de processamento mecânico.

5) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 1, ou 2, ou 3, ou 4, caracterizados pelo fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de
20 prata.

6) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 1, ou 2, ou 3, ou 4, ou 5, caracterizados pelo fato de que o material metálico é um metal puro selecionado a partir do grupo que consiste em Ti e Co ou uma liga selecionada a partir do grupo
25 que consiste em uma liga de Ti, uma liga de Co, aço inoxidável e uma liga de Co-Cr.

7) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", do tipo que utilizam um material metálico como material de base, caracterizados pelo

fato de compreender uma película submetida a tratamento de oxidação anódica com microporos e uma densidade de, pelo menos, $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ na superfície do material de base, onde os microporos são impregnados com iodo ou compostos de iodo.

5 8) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 7, caracterizados pelo fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata.

9) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 7 ou
10 8, caracterizados pelo fato de que a película possui uma espessura de 3 μm ou mais.

10) "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 7, ou
8, ou 9, caracterizados pelo fato de que o material de base é feito de Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável e uma liga
15 de Co-Cr.

11) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", compreendendo o uso de um material metálico como material de base, caracterizado pelo fato de tratar o material de base através da realização de qualquer tratamento eletroquímico, tratamento
20 químico, tratamento térmico e/ou mecânico, ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos para formar uma película com microporos e/ou micro desníveis, tendo uma densidade de $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ na superfície do material de base, e pela realização de tratamento de impregnação por iodo para impregnar a película com
25 iodo ou compostos de iodo para fazer suprimentos médicos.

12) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 11, caracterizado pelo fato de que o tratamento eletroquímico é tratamento de oxidação anódica, o tratamento

químico é tratamento medicamentoso, o tratamento térmico e/ou mecânico é qualquer tratamento por aquecimento, tratamento de processamento térmico ou tratamento de processamento mecânico.

13) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de
5 acordo com o item 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento de oxidação anódica é um tratamento no qual um banho ácido eletrolítico ou um banho alcalino eletrolítico é utilizado como uma solução eletrolítica e uma corrente pulsada com uma frequência de 50 a 10000 Hz é aplicada sobre o material de base
10 na solução eletrolítica para realizar um tratamento de eletrólise.

14) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento medicamentoso é um tratamento no qual é utilizado um banho
15 alcalino ou um banho ácido com uma temperatura do líquido de 30°C ou mais e o material de base é mergulhado no banho alcalino ou no banho ácido.

15) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento
20 de processamento mecânico é um jateamento.

16) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 11, ou 12, ou 13, ou (14), ou 15, caracterizado pelo fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata.

25 17) "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com o item 11, ou 12, ou 13, ou 14, ou 15, ou 16, caracterizado pelo fato de que o material de base é feito de Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável e uma liga de Co-Cr.

De acordo com o presente Pedido de Patente de Invenção, suprimentos médicos que têm atividade antimicrobiana e são superiores na durabilidade da atividade antimicrobiana e também na biocompatibilidade podem ser produzidos facilmente com baixo custo, obtendo, assim, um notável efeito industrial. Além disso, quando os suprimentos médicos, de acordo com o presente Pedido de Patente de Invenção, são utilizados como, por exemplo, um implante a ser enxertado em um corpo vivo, é obtido tal efeito, de modo que as infecções, que são grandes problemas quando suprimentos médicos habituais são enxertados em um corpo vivo, podem ser inibidas por um longo período de tempo.

BREVE DESCRIÇÃO DOS DESENHOS

a figura 1 é um gráfico que mostra a relação entre a densidade de poros de uma película formada no tratamento de oxidação anódica e a frequência da carga de corrente de pulso.

a figura 2 é um gráfico que mostra a relação entre a espessura de uma película formada no tratamento de oxidação anódica e a frequência da carga de corrente de pulso.

a figura 3 é um micrógrafo eletrônico de varredura que mostra o estado da superfície de uma película formada pelo tratamento de oxidação anódica.

O presente Pedido de Patente de Invenção está relacionado a suprimentos médicos que utilizam um material de base feito de um material metálico e que é provido de uma película com microporos e/ou micro desníveis no material de base. O termo "microporos e/ou micro desníveis" utilizado

no presente documento significa o estado da superfície do material de base, alterado a partir do estado inicial pela realização artificial de tratamento térmico, tratamento mecânico, tratamento eletroquímico ou tratamento químico ou combinações destes tratamentos. Então, o termo "microporo" significa um poro circular ou poligonal com um diâmetro circular equivalente à área de aproximadamente 1 a 10 μm . Além disso, o termo "micro desníveis" significa o estado de superfície em que os desníveis possuem uma profundidade de vários micrômetros (μm) a várias centenas de micrômetros (Ra de irregularidade da superfície: existem aproximadamente vários micrômetros (μm) a várias centenas de micrômetros (μm), uma vez que esses poros são deformados ou integrados.

A película a ser formada na superfície do material de base pode ser aquela com apenas microporos e/ou micro desníveis, tais como os mencionados acima, e não é imposta nenhuma limitação especial quanto ao método para formar a película. No entanto, a película é aquela formada, de preferência, por qualquer tratamento eletroquímico, tratamento químico, tratamento térmico e/ou mecânico ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos. É preferível adotar o tratamento de oxidação anódica como o tratamento eletroquímico, o tratamento medicamentoso como o tratamento químico, o tratamento por aquecimento como o tratamento térmico, o tratamento de processamento térmico como o tratamento térmico e mecânico e o tratamento de processamento mecânico como o tratamento mecânico. Estes tratamentos possibilitam formar facilmente uma película com microporos e/ou micro desníveis com

uma densidade desejada. A densidade desejada dos microporos e/ou micro desníveis é, de preferência, pelo menos, $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ ou mais. Quando tal película com microporos e/ou micro desníveis com uma densidade desejada é formada na superfície do material de base, a superfície do material de base pode ser impregnada de forma estável e suficiente com iodo ou compostos de iodo que melhoram a atividade antimicrobiana e a atividade de esterilização dos suprimentos.

Então, microporos ou micro desníveis da película são impregnados com iodo ou compostos de iodo. Uma vez que o iodo tem atividade antimicrobiana e atividade de esterilização, a atividade antimicrobiana e a atividade de esterilização dos suprimentos são melhoradas pela ação do iodo, que é gradativamente liberada pelo iodo ou compostos do iodo com os quais os microporos ou micro desníveis da película são impregnados. Quando, em especial, microporos ou micro desníveis da película são impregnados com iodo ou compostos de iodo, há um mérito tal que a área da superfície capaz de conter iodo ou compostos de iodo tem maior aumento do que no caso da aplicação de iodo ou compostos de iodo em um plano, permitindo que o iodo ou os compostos de iodo acima possam ser suportados em grande quantidade e, também, a liberação de iodo a partir de iodo ou compostos de iodo continua gradativamente por um longo tempo. Isto torna possível manter a atividade antimicrobiana e a atividade de esterilização dos suprimentos por um longo período de tempo.

Exemplos do composto de iodo com o qual os suprimentos são impregnados podem incluir:

compostos inorgânicos, como iodeto de prata, iodeto de potássio, iodeto de níquel, iodeto de ferro e iodeto de estanho; compostos orgânicos, por exemplo, hidrocarbonetos de cadeia saturada e seus derivados, tais como iodeto metílico, iodeto etílico, iodeto propílico, iodeto butílico e iodeto isopropílico; ainda, hidrocarbonetos de cadeia insaturada e seus derivados, tais como iodeto vinílico, iodeto anílico, iodeto crotilico, iodeto propargílico e iodeto fenilacetileno; ainda, hidrocarbonetos aromáticos e seus derivados, tais como iodobenzeno, iodeto benzílico, iodeto benzoílico, iodeto fenacílico, iodeto xililênico, iodeto ftaleínico, iodeto de hidroquinona e compostos de inclusão de ciclodextrina-iodo; ainda, heterocompostos, tais como iodeto de trimetil sulfônio e iodeto de trifenil sulfônio; e polímeros heterocompostos, tais como polivinilpirrolidona-iodo e iodo polivinil ftalimida.

Entre os compostos de iodo acima, polímeros heterocompostos, tais como polivinilpirrolidona-iodo, hidrocarbonetos aromáticos e seus derivados, tais como β -Ciclodextrina iodo ou compostos inorgânicos, como iodeto de prata, são preferíveis como o composto de iodo com o qual os suprimentos são impregnados do ponto de vista da segurança para o corpo humano, da integridade ambiental e da biocompatibilidade.

Embora nenhuma limitação especial seja imposta sobre o tipo de material metálico a ser utilizado como material de base no presente Pedido de Patente

de Invenção, na medida em que o material metálico é adequado para uso como suprimento médico, é utilizado, de preferência, Ti ou Co, se for um metal puro ou de uma liga de Ti, liga de Co, aço inoxidável ou é utilizada preferencialmente liga de Co-Cr, se
5 for uma liga. É mais preferível usar Ti e liga de Ti, aço inoxidável ou liga de Co-Cr, levando isso em conta no transplante de suprimentos nos corpos vivos. O Ti é preferencialmente Ti puro prescrito como JIS tipo 1 ou JIS tipo 2, ou uma liga de Ti prescrita como JIS tipo 60 (Al 6%-V 4% - liga Ti), JIS tipo 61
10 (Al 3% -V 2% - liga Ti), liga 15-3-3, JIS tipo 11 ou JIS tipo 12 são individualmente aplicáveis. Além disso, como o aço inoxidável acima, aços inoxidáveis austeníticos, tais como o SUS 302, SUS 304, SUS 316, SUS 316L, SUS 317J4L, SUS 329J1 e SUS 329J3L são preferíveis do ponto de vista do não magnetismo. Além disso,
15 como a liga de Co-Cr acima citada, uma liga de estelita 20 com uma composição de Cr 63,0% - Mo 6,0% - Ni 2,0% - C 0,25% - base Cr é preferível do ponto de vista da força e da resistência à corrosão.

A seguir, será descrito um método
20 para produzir suprimentos médicos de acordo com o presente Pedido de Patente de Invenção.

Um material de base feito de qualquer um dos materiais metálicos é moldado, de preferência, em uma forma pré-determinada, e é, então, submetido a tratamento
25 de desengorduramento. Depois, o material de base é submetido a um tratamento eletroquímico, tratamento químico, tratamento térmico e/ou mecânico ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos para formar uma película na superfície do material

de base. É preferível adotar o tratamento de oxidação anódica como o tratamento eletroquímico, tratamento medicamentoso como o tratamento químico, tratamento por aquecimento como o tratamento térmico, tratamento de processamento térmico como o
5 tratamento térmico e mecânico e tratamento de processamento mecânico como o tratamento mecânico. O método será descrito com relação ao caso de realizar tratamento de oxidação anódica para formar uma película na superfície do material de base como exemplo. É desnecessário dizer que o presente Pedido de Patente de Invenção
10 não se limita ao tratamento de oxidação anódica.

No tratamento de oxidação anódica, o material de base moldado em uma forma pré-determinada é mergulhado em uma solução eletrolítica e utilizado como o ânodo para aplicar corrente para a eletrólise. Como a solução
15 eletrolítica utilizada, um banho ácido eletrolítico ou um banho alcalino eletrolítico é utilizado, correspondendo ao tipo de material de base.

Exemplos do banho ácido eletrolítico podem incluir um banho de mistura de ácido sulfúrico
20 e água (por exemplo, conteúdo do ácido sulfúrico: 5 a 30% em massa e, de preferência, 10 a 25% em massa), banho de mistura de ácido sulfúrico, ácido fosfórico e água (por exemplo, 35 g/l de ácido sulfúrico e 25 g/l de ácido fosfórico), banho de mistura de ácido sulfúrico, ácido fosfórico, peróxido de hidrogênio aquoso e água
25 (por exemplo, 35 g/l de ácido sulfúrico, 25 g/l de ácido fosfórico e 10 g/l de peróxido de hidrogênio aquoso), banho de mistura de ácido sulfúrico, ácido fosfórico, ácido ascórbico e água (por exemplo, 35 g/l de ácido sulfúrico, 25 g/l de ácido fosfórico

e 10 g/l de ácido ascórbico) e banho de mistura de ácido clorídrico, peróxido de hidrogênio aquoso, formalina e água (por exemplo, 40% em massa de ácido clorídrico, 2% em massa de peróxido de hidrogênio aquoso e 10% em massa de formalina).

5 Além disso, exemplos do banho alcalino eletrolítico podem incluir banho de mistura de hidróxido de potássio, fluoreto de potássio, fosfato de sódio, hidróxido de alumínio e água (por exemplo, 165 g/l de hidróxido de potássio, 35 g/l de fluoreto de potássio, 35 g/l de fosfato de sódio e 35 g/l de hidróxido de alumínio).

10 É preferível utilizar o banho ácido eletrolítico quando o material de base for Ti ou uma liga de Ti ou aço inoxidável, e o banho alcalino eletrolítico quando o material de base for uma liga de Co-Cr.

15 Na eletrólise, é utilizada uma corrente pulsada com uma frequência de 50 Hz ou mais e, de preferência, 10.000 Hz ou menos como a carga de corrente. Quando uma corrente pulsada com uma frequência de 50 Hz ou mais é utilizada como a carga de corrente, pode ser formada uma película com microporos e/ou micro desníveis e uma densidade de, pelo menos, 20 $5 \times 10^4/\text{mm}^2$. Quando a carga de corrente é corrente contínua (CC) pode ser formada apenas uma película que não contenha nem microporos nem micro desníveis, conforme mostrado na Figura 3 (a). Tal película pode ser insuficientemente impregnada com iodo e 25 um composto de iodo, resultando em uma insuficiente atividade antimicrobiana transmitida aos suprimentos. Neste caso, é necessário que equipamentos de larga escala gerem correntes pulsadas, com uma frequência superior a 10.000 Hz e, portanto,

o custo necessário para o equipamento é aumentado, acarretando um alto custo de produção. A partir da razão acima, a corrente aplicada no tratamento de oxidação anódica no presente Pedido de Patente de Invenção é, de preferência, 50 a 10.000 Hz de corrente pulsada. A frequência é mais preferivelmente de 1000 a 5000 Hz do ponto de vista do número de microporos a serem formados.

Tratamento medicamentoso como o tratamento químico, tratamento por aquecimento como o tratamento térmico, tratamento de processamento térmico como o tratamento térmico e mecânico ou tratamento de processamento mecânico como o tratamento mecânico ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos pode ser adotada no lugar do tratamento de oxidação anódica como o tratamento eletroquímico.

Exemplos do tratamento medicamentoso podem incluir um método no qual um banho de alta temperatura do tipo alcalino ou um banho de ácido é utilizado e o material de base é mergulhado nesse banho para formar uma película quimicamente tratada com microporos e/ou micro desníveis na superfície do material de base. É exemplificado um método no qual o banho de alta temperatura do tipo alcalino, por exemplo, um banho de mistura de hidróxido de sódio, nitrato de potássio e água a 140 °C (por exemplo, 60 partes por peso de hidróxido de sódio, 40 partes por peso de nitrato de potássio e 500 partes por peso de água) é utilizado e o material de base é mergulhado nesse banho por 10 minutos e um método no qual o banho de ácido, por exemplo, um banho de mistura de ácido oxálico, peróxido de hidrogênio e água a 30°C (por exemplo, 25% em massa

de ácido oxálico (100 g/l) e 3,5% em massa de peróxido de hidrogênio (30%)) é utilizado e o material de base é mergulhado nesse banho por 30 minutos. Este tratamento é preferencialmente aplicado no caso da utilização de aço inoxidável, tal como SUS
5 304, como o material de base.

Além disso, exemplos de tratamento por aquecimento podem incluir um método no qual o material de base é aquecido (temperatura de aquecimento: 600 a 800 °C e, de preferência, 700 °C x 1 h) na atmosfera para formar
10 uma película (película de óxido) na superfície do material de base. Ainda, exemplos do tratamento de processamento térmico podem incluir métodos nos quais a superfície do material de base é irradiada com um feixe de elétrons ou um feixe de laser. Além disso, exemplos do tratamento de processamento mecânico podem
15 incluir métodos que utilizam um jateamento. Nesses tratamentos, é essencial fazer um exame com antecedência antes de determinar as condições de tratamento para que uma película com micro desníveis ou microporos possua uma estrutura de superfície desejada. Nesse caso, esses tratamentos são preferencialmente
20 aplicados quando aço inoxidável ou uma liga de Co-Cr é utilizada como material de base.

No presente Pedido de Patente de Invenção, tratamentos, tais como o tratamento de oxidação anódica, são realizados para formar uma película com microporos
25 ou micro desníveis na superfície do material de base e, depois, é realizado um tratamento de impregnação por iodo para impregnar a película com iodo ou compostos de iodo.

O tratamento de impregnação por

iodo pode ser realizado da seguinte forma: o material de base que foi submetido, por exemplo, a tratamento de oxidação anódica é limpo com água, em seguida, mergulhado em uma solução aquosa de iodo ou de compostos de iodo e uma corrente contínua é aplicada, utilizando o material de base, como o ânodo, para realizar a eletrólise a uma tensão constante ou a uma densidade de corrente constante. A solução aquosa utilizada para a eletrólise é, de preferência, uma solução aquosa que contém de 0,1 a 1,0% em massa de iodo ou compostos de iodo. Quando a quantidade de iodo ou compostos de iodo é inferior a 0,1% em massa, o teor de iodo com que a película é impregnada é tão baixo que a atividade antimicrobiana desejada não pode ser desenvolvida. Mesmo se o iodo ou compostos de iodo forem adicionados em uma quantidade superior a 1,0% em massa, por outro lado, o efeito é saturado e isso é economicamente inviável. A quantidade de iodo ou compostos de iodo é mais preferivelmente de 0,3 a 0,5% em massa.

Além disso, como o composto de iodo a ser acrescentado na solução aquosa, os compostos de iodo são todos preferíveis. Entre esses compostos, polivinilpirrolidona-iodo (PVPI), β -Ciclodextrina iodo (BCDI) e iodeto de prata são preferíveis do ponto de vista da biocompatibilidade.

No tratamento de impregnação por iodo, a anodização de tensão constante é preferencialmente realizada em uma tensão constante que varia de 100 a 200 V por 1 a 10 minutos. A anodização de densidade de tensão constante é preferencialmente realizada em uma densidade de corrente constante que varia de 0,05 a 10 A/dm² por 1 a 10 minutos.

O presente Pedido de Patente de Invenção será descrito mais detalhadamente por meio de exemplos.

EXEMPLOS

Exemplo 1

5 Uma liga de Ti (base em % de massa, Al 6% - V 4% - base Ti; tipo JIS - liga 60) e aço inoxidável (SUS 304) foram utilizados como materiais de base para fabricar discos (espessura da placa: 2,0 mm), como peças de teste para teste in vitro e pinos de fixação externa para um coelho, como peças de
10 teste para teste in vivo.

Entre essas peças de teste, as peças de teste de liga de Ti foram submetidas a tratamento de desengorduramento e, depois, a tratamento de oxidação anódica. No tratamento de oxidação anódica, a peça de teste foi
15 eletrolisada em uma tensão constante (150 V) por 5 minutos em uma solução ácida eletrolítica (temperatura da solução: temperatura ambiente) de um banho de mistura contendo ácido sulfúrico (35 g/l) - ácido fosfórico (25 g/l) - peróxido de hidrogênio aquoso (10 g/l). Nesse caso, embora a carga da
20 corrente seja feita para ter uma densidade de corrente inicial de 8 A/dm², o valor da corrente foi reduzido em ordem junto com a passagem do tempo por causa da eletrólise em tensão constante. Nesse caso, foi utilizada como corrente uma corrente pulsada com uma frequência de 10000 Hz. As peças de teste nas quais não foi
25 realizado tratamento de oxidação anódica foram consideradas como exemplos comparativos.

Primeiro, as peças de teste anodicamente oxidadas (peças de teste de liga de Ti) foram

submetidas a um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2500 vezes) para observar a estrutura da superfície da película de óxido formada em uma superfície de cada peça de teste em cinco ou mais campos visuais, mensurando, assim, o número de poros formados na película de óxido em cada campo visual. Depois, foi calculada uma média aritmética dos valores obtidos nos campos visuais para determinar o número de poros da película de óxido formada na superfície de cada peça de teste. Ainda, o segmento de cada peça de teste foi observado por um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2.500 vezes) em cinco campos visuais para mensurar uma espessura média da película de óxido formada na superfície.

Então, as peças de teste anodicamente oxidadas (peças de teste de liga de Ti) foram limpas com água por um minuto. Após a limpeza com água, a peça de teste foi mergulhada em uma solução aquosa de composto de iodo preparada dissolvendo 0,5% em massa de um polivinilpirrolidona-iodo (PVPI), que era um composto de iodo em água pura, e a peça de teste foi acomodada no lado do ânodo e uma placa de Ti puro foi acomodada no lado do cátodo para realizar a eletrólise a uma tensão constante de 120 V, realizando, assim, o tratamento de impregnação por iodo. No tratamento de impregnação por iodo, a densidade de corrente inicial foi definida em aproximadamente 0,2 A dm² para fazer com que a eletroforese impregnasse a película de óxido formada na superfície da peça de teste com o composto de iodo.

Neste caso, as peças de teste que não foram anodicamente oxidadas foram desengorduradas e limpas

com água por um minuto antes do teste.

Em seguida, utilizando uma parte dessas peças de teste tratadas obtidas (discos), foi feito um teste de atividade antimicrobiana para teste in vivo, de acordo com as disposições da JIS Z 2801. Como órgãos patogênicos, foram utilizados *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923) e *Escherichia coli* (MG 1455). O teste foi repetido 15 vezes para cada peça de teste. Como o número de células restantes depois de passado um tempo pré-determinado era menor, a peça de teste foi avaliada para ter uma atividade antimicrobiana superior.

Além disso, utilizando a peça de teste obtida (placa semicircular), a citotoxicidade da peça de teste foi avaliada para teste in vitro pelo método formador de colônia, utilizando linhagem celular de fibroblastos de ratos V79. A peça de teste foi mergulhada em um fluido de cultura contido numa placa de Petri e a V79 acima citada foi inoculada na peça de teste para confirmar a formação de colônias para a avaliação.

Além disso, utilizando o pino de fixação externa obtido para coelho, foram utilizados 6 coelhos brancos domésticos do Japão e o pino foi feito para perfurar cada um dos fêmures para teste in vivo. Após 14 dias, o coelho teve uma morte suavizada para possibilitar uma análise histológica, e os graus da inflamação e infecção do tecido em torno da região perfurada pelo pino foram observados para dar pontuações percentuais a estes graus a serem avaliados. Os itens de avaliação são os seguintes: inflamação da região perfurada pelo pino, abscesso em torno do pino, medula e inflamação em torno

da ponta do pino. O ponto era 2 quando a inflamação ou a formação de abscesso causada pelo pino era doença grave, 1 quando a inflamação ou a formação de abscesso era menor, 2 quando o abscesso formado na medula e 1 quando a medula era menor e 0 em outros casos, para avaliar pelo total de pontos dos itens de avaliação. Como o total de pontos dos itens de avaliação é menor, inflamação e infecção são consideradas pequenas. Além disso, ao mesmo tempo, a formação de osteóide na superfície do pino foi confirmada para avaliar a osteocondutividade.

Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 2.

Tabela 2

Nº da peça de teste	Material de base*	Tratamento de oxidação anódica	Carga de corrente		Estrutura de uma película de óxido		Atividade antimicrobiana		Citotoxicidade	Avaliação histológica		Observações
			Tipo**	Frequência Hz	Número de microporos (número/mm ²)	Espessura da película µm	Número de células após retenção por 24 h***			V79 CÉLULA	Pontuação total de inflamação e infecção	
							Staphylococcus aureus	Escherichia coli	Formabilidade de colônias			
A1	A	Tratado	a	1000	1,5 × 10 ⁵	5,2	0,07	0	Boa	2,92	○	Exemplo da presente invenção
A2	A	Não tratado	-	-	-	-	181	1281	Boa	4,42	○	Exemplo comparativo
A3	B	Não tratado	-	-	-	-	347	1600	Boa	4,92	Δ	Exemplo comparativo

*) A: Liga de Ti (JIS tipo 60), B: aço inoxidável (SUS304)

***) a: pulsada

****) Número inicial de bactérias: cerca de 2000

Verifica-se que uma película de óxido com número de microporos de até $5 \times 10^4/2$ mm ou mais é formada no Exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção (peça de teste nº A1).

Além disso, no exemplo do

presente Pedido de Patente de Invenção (peça de teste nº A1), a formação de colônias é suprimida significativamente, de modo que o número de *Staphylococcus aureus*, que é aproximadamente 2000 antes do início do teste antimicrobiano, é reduzido para uma média de 0,07 após 24 horas e também o número de *Escherichia coli*, que é cerca de 2000 antes do início do teste antimicrobiana, é reduzido para uma média de 0 após 24 h, mostrando que o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção é superior em atividade antimicrobiana. Em exemplos comparativos, por outro lado, o número de células observadas após 24 horas é 181 (peça de teste nº A2) e 347 (peça de teste nº A3) no caso do *Staphylococcus aureus* e 1281 (peça de teste nº A2) e 1600 (peça de teste nº A3) no caso de *Escherichia coli*. Pode-se dizer que essas diferenças tenham significância estatística.

Além disso, no exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção, o total de pontos da avaliação de inflamação e infecção é significativamente menor do que nos exemplos comparativos e, portanto, pode-se dizer que o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção é reduzido em inflamação e infecção. Além disso, essa diferença a partir de exemplos comparativos também tem significância estatística e isso mostra que o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção reduz a infecção induzida por um pino e é superior em atividade antimicrobiana e biocompatibilidade. Além disso, o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção é similar ao titânio em boa formação dos ossos e osteoide e pode-se dizer que o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção tem osteocondutividade suficiente.

Além disso, foi confirmado que o exemplo do presente Pedido de Patente de Invenção é semelhante aos exemplos comparativos em que as colônias da linhagem de células de fibroblastos de ratos V79 são bem formadas, de modo
5 que não há citotoxicidade.

Exemplo 2

Aço inoxidável (SUS 304) foi utilizado como material de base para fabricar peças de teste semelhantes a um disco (espessura da placa: 2 mm) para teste
10 antimicrobiano. Essas peças de teste foram lavadas com um ácido e, então, submetidas a tratamento de oxidação anódica ou a tratamento medicamentoso. No tratamento de lavagem de ácido, as peças de teste foram mergulhadas em uma solução de mistura aquosa de ácido nítrico (5%) de ácido fluorídrico (3%) a uma
15 temperatura do líquido de 40°C por 3 minutos. No tratamento de oxidação anódica, as peças de teste foram eletrolisadas em uma tensão constante (100 V) por 15 minutos utilizando a peça de teste como o ânodo e a placa de Ti puro como o cátodo em uma solução
20 ácida eletrolítica (temperatura da solução: temperatura ambiente) de um banho de mistura que contém ácido clorídrico (47% em massa), peróxido de hidrogênio aquoso (2% em massa), formalina (10% em massa) e água. Como carga de corrente, foi utilizada uma corrente pulsada com uma frequência de 3000 Hz. O valor inicial da corrente foi de 3,5 A/dm. No tratamento medicamentoso,
25 as peças de teste foram mergulhadas em um banho de mistura a 30°C de ácido oxálico (25% em massa), peróxido de hidrogênio (3,5% em massa) e água destilada que era um banho ácido de alta temperatura por 30 minutos.

As peças de teste que foram anodicamente oxidadas ou tratadas utilizando um medicamento foram submetidas a um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2500 vezes) para observar a estrutura da superfície da película (película de óxido) formada na superfície de cada
5 peça de teste em cinco ou mais campos visuais, mensurando, assim, o número de poros formados na película em cada campo visual. Depois, foi calculada uma média aritmética dos valores obtidos nos campos visuais para determinar o número de poros da película
10 formada na superfície de cada peça de teste. Ainda, o segmento de cada peça de teste foi observado por um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2.500 vezes) em cinco campos visuais para mensurar uma espessura média da película formada na superfície.

15 Então, uma parte das peças de teste foi limpa com água. Após a limpeza com água, a peça de teste foi mergulhada em uma solução aquosa de composto de iodo preparada dissolvendo 0,5% em massa de polivinilpirrolidona-iodo (PVPI), que era um composto de iodo
20 em água pura, e a peça de teste foi acomodada no lado do ânodo e uma placa de Ti puro foi acomodada no lado do cátodo para realizar a eletrólise a uma tensão constante de 120 V (corrente contínua (CC)) por 5 minutos para causar a eletroforese, realizando, assim, o tratamento de impregnação por iodo para
25 impregnar a película de óxido formada na superfície da peça de teste com o composto de iodo. No tratamento de impregnação por iodo, a densidade inicial da corrente mostrada era aproximadamente 0,2 A/dm².

Com relação às peças de teste que foram apenas anodicamente oxidadas ou tratadas utilizando medicamento e peças de teste submetidas a tratamento de impregnação por iodo após serem anodicamente oxidadas ou tratadas utilizando medicamento, foi realizado um teste de atividade antimicrobiana pelo método de cobertura por película, de acordo com as disposições da JIS Z 2801. A *Escherichia coli* (cepa JCM 1649) foi utilizada como o órgão patogênico e o número de células restantes após passar um tempo pré-determinado (24 h) foi mensurado para avaliar a atividade antimicrobiana. Como o número de células restantes depois de um passado um tempo pré-determinado foi menor, a peça de teste foi avaliada para ter uma atividade antimicrobiana superior. Quando o número de células, que era 42000/ml ($4,2 \times 10^4$ /ml) em um primeiro momento, foi mensurado depois de passado um tempo pré-determinado (24 h), o caso no qual o número de células foi reduzido para menos de 10/ml foi classificado como 4 (valor de atividade antimicrobiana); o caso no qual o número de células foi reduzido para 10/ml ou mais e menos de 100/ml foi classificado como 3 (valor de atividade antimicrobiana); o caso no qual o número de células foi reduzido para 100/ml ou mais e menos de 1000/ml foi classificado como 2 (valor de atividade antimicrobiana); o caso no qual o número de células foi reduzido para 1000/ml ou mais e menos de 10.000/ml foi classificado como 1 (valor de atividade antimicrobiana) e o caso no qual o número de células foi 10.000/ml ou mais foi classificado como 0 (valor de atividade antimicrobiana).

Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 3.

Tabela 3

N° da peça de teste	Material de base*	Tratamento de oxidação anódica		Tratamento medicamentoso	Película			Tratamento de impregnação por iodo	Classificação da atividade antimicrobiana	Observações
		Carga de corrente			Presença ou ausência de microporos ou microdesníveis	Número de microporos (número/mm ²)	Espessura da película (µm)			
		Tipo**	Frequência Hz							
21	B	A	3000	-	Presente	16 x 10 ⁴	4,9	Não tratado	0	Exemplo comparativo
22								Tratado	4	
23	B	-	-	Solução de mistura de alta temperatura***	Presente	8,6 x 10 ⁴	1,2	Não tratado	0	Exemplo comparativo
24								Tratado	4	

*) B: SUS304

**) a: pulsada

5 ***) Ácido oxálico - peróxido de hidrogênio aquoso - água (temperatura do líquido: 30°C)

Verifica-se que todos os exemplos do presente Pedido de Patente de Invenção apresentam a classificação 4 (valor de atividade antimicrobiana), de modo que cada um deles mantém excelente atividade antimicrobiana. Em relação a exemplos comparativos em que nenhum tratamento de impregnação por iodo é realizado, o valor de atividade antimicrobiana é 0, ou seja, esses exemplos comparativos não apresentam qualquer atividade antimicrobiana.

Exemplo 3

15 Uma liga de Co-Cr (base de % em massa, Co 63,0% - Mo 6,0% - Ni 2,0% - C 0,25% base Cr) foi utilizada como material de base para fabricar peças de teste semelhantes a um disco (espessura da placa: 5,0 mm) para teste antimicrobiano. Essas peças de teste foram lavadas com um ácido e, então,

submetidas a tratamento de oxidação anódica.

No tratamento de oxidação anódica, a peça de teste foi eletrolisada em uma tensão constante (150 V, corrente contínua (CC)) por 15 minutos utilizando a peça de teste como o ânodo e a placa de Ti puro como o cátodo em uma solução alcalina eletrolítica (temperatura da solução: temperatura ambiente) de um banho de mistura que contém hidróxido de potássio (165 g/l), fluoreto de potássio (35 g/l), hidróxido de alumínio (35 g/l) e água. Como carga de corrente, foi utilizada uma corrente pulsada com uma frequência de 5000 Hz. O valor inicial da corrente foi de 8 A/dm².

As peças de teste obtidas foram submetidas a um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2500 vezes) para observar a estrutura da superfície da película (película de óxido) formada na superfície de cada peça de teste, determinando, assim, o número de poros formados na superfície de cada peça de teste e a espessura média da película da mesma maneira do Exemplo 2.

Então, uma parte das peças de teste submetidas a esses tratamentos foi limpa com água. Depois, a peça de teste foi mergulhada em uma solução aquosa de composto de iodo preparada dissolvendo 0,5% em massa de polivinilpirrolidona-iodo (PVPI), que era um composto de iodo em água pura, e a peça de teste foi acomodada no lado do ânodo e uma placa de Ti puro foi acomodada no lado do cátodo para realizar a eletrólise a uma tensão constante de 150 V (corrente contínua (CC)) por 5 minutos para causar a eletroforese, realizando, assim, o tratamento de impregnação por iodo para

impregnar a película de óxido formada na superfície da peça de teste com o composto de iodo. No tratamento de impregnação por iodo, a densidade inicial da corrente era aproximadamente 0,2 A/dm².

5 Com relação às peças de teste que foram apenas anodicamente oxidadas e as peças de teste submetidas a tratamento de impregnação por iodo após serem anodicamente oxidadas, foi realizado um teste de atividade antimicrobiana pelo método de cobertura por película, de acordo com as
10 disposições da JIS Z 2801 para avaliar a atividade antimicrobiana de cada peça de teste da mesma maneira do Exemplo 2. O método de avaliação foi o mesmo que aquele do Exemplo 2.

Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 4.

15 Tabela 4

Nº da peça de teste	Material de base*	Tratamento de oxidação anódica		Película			Tratamento de impregnação por iodo	Classificação da atividade antimicrobiana	Observações
		Carga de corrente		Presença ou ausência de microporos ou micro desníveis	Número de microporos (número/m ²)	Espessura da película (µm)			
		Tipo*	Frequência Hz						
31	C	a	3000	Presente	7,6 × 10 ⁴	3,6	Não tratado	0	Exemplo comparativo
32							Tratado	4	Exemplo da presente invenção

*) C: Liga de Co-Cr

**) a: pulsada

Verifica-se que todos os exemplos do presente Pedido de Patente de Invenção apresentam a
20 classificação 4 como o valor de atividade antimicrobiana, de modo

que cada um deles mantém excelente atividade antimicrobiana. Em relação a exemplos comparativos em que nenhum tratamento de impregnação por iodo é realizado, o valor de atividade antimicrobiana é 0, ou seja, esses exemplos comparativos não apresentam qualquer atividade antimicrobiana.

Exemplo 4

Aço inoxidável (SUS 304) foi utilizado como material de base para fabricar peças de teste em disco para teste antimicrobiano (espessura da placa: 2 mm). Essas peças de teste foram primeiramente submetidas a jateamento como tratamento de processamento mecânico do tratamento mecânico. O jateamento foi realizado utilizando quatro tipos de disparos de alumina, um a um. No tratamento, em uma primeira fase, foi utilizado um disparo de alumina de malha N° 60 para realizar jateamento sob uma pressão de 3,5 kg/cm² por aproximadamente 2 minutos cuidadosamente em todas as direções, de modo a não deixar regiões não jateadas. Depois, em uma segunda fase, a superfície tratada por jateamento com o disparo de malha N° 60 foi cuidadosamente jateada, utilizando um disparo de malha N° 100 na mesma pressão e condição de tempo da primeira fase, de tal forma a ser igualmente jateada. Depois, em uma terceira fase, a superfície tratada por jateamento com o disparo de malha N° 100 foi cuidadosamente jateada, utilizando um disparo de malha N° 150 na mesma pressão e condição de tempo da primeira e segunda fases, de tal forma a ser igualmente jateada. Depois, em uma quarta fase, a superfície tratada por jateamento com o disparo de malha N° 150 foi jateada, utilizando um disparo de malha de alumina N° 200 na mesma pressão e condição de tempo acima citadas.

Assim, foi provido um macro desnível para a superfície da peça de teste. A irregularidade da superfície no estado jateado, quando medida de acordo com as disposições da JIS B 0601-1994, foi a seguinte: a média aritmética da irregularidade R_a foi de 2 μm , a altura máxima do perfil de irregularidade R_y foi de 55 μm e altura de dez pontos R_z do perfil de irregularidade foi de 3,5 μm .

Então, a peça de teste com as propriedades de superfície mencionadas acima foi posteriormente submetida a um tratamento medicamentoso, que foi um tratamento químico. Nesse tratamento medicamentoso, a peça de teste acima foi tratada mergulhando a peça de teste em um banho de mistura contendo ácido sulfúrico (50 g), ácido oxálico (50 g) e água (400 g) a uma temperatura do líquido de 60°C por uma hora. A superfície jateada foi oxidada quimicamente em uma superfície de entalhe micronizado com uma película de óxido em sua superfície. A irregularidade da superfície nesse momento era a seguinte: a média aritmética da irregularidade R_a foi 2,5 μm , a altura máxima do perfil de irregularidade R_y foi de 65 μm e a altura de dez pontos R_z do perfil de irregularidade foi de 4,3 μm .

As peças de teste obtidas foram submetidas a um microscópio eletrônico de varredura (ampliação: 2500 vezes) para observar a estrutura da superfície da película (película de óxido) formada na superfície de cada peça de teste, observando, assim, o número de micro desníveis da película formados na superfície de cada peça de teste da mesma maneira do exemplo 2.

Então, uma parte das peças de

teste submetidas a esses tratamentos foi completamente limpa com água. Depois, a peça de teste foi mergulhada em uma solução aquosa de composto de iodo (temperatura do líquido: 25°C) preparada dissolvendo 0,5% em massa de β -Ciclodextrina iodo (BCDI), que era um composto de iodo em água pura, e a peça de teste foi acomodada no lado do ânodo e uma placa de Ti puro foi acomodada no lado do cátodo para realizar a eletrólise a uma tensão constante de 150 V (corrente contínua (CC)) por 3 minutos para causar a eletroforese, realizando, assim, o tratamento de impregnação por iodo para eletro depositar o composto de iodo nos micro desníveis da película de óxido formada na superfície da peça de teste. No tratamento de impregnação por iodo, a densidade inicial da corrente era de aproximadamente 12 A/dm² e a densidade da corrente foi diminuída gradativamente com a passagem do tempo.

Com relação às peças de teste que foram apenas mecanicamente tratadas e tratadas utilizando um medicamento e as peças de teste submetidas a tratamento de impregnação por iodo após serem mecanicamente tratadas e tratadas utilizando um medicamento, foi realizado um teste de atividade antimicrobiana pelo método de cobertura por película, de acordo com as disposições da JIS Z 2801 para avaliar a atividade antimicrobiana de cada peça de teste da mesma maneira do Exemplo 2. O número de células no início do teste era de 56000/ml (5,6 $\times 10^4$ /ml). O método de avaliação foi o mesmo que aquele do Exemplo 2.

Os resultados obtidos são mostrados na Tabela 5.

Tabela 5

Nº da peça de teste	Material de base*	Tratamento de processamento mecânico	Tratamento medicamentoso	Película		Tratamento de impregnação por iodo	Classificação da atividade antimicrobiana	Observações
				Presença ou ausência de microporos ou micro desníveis	Número de micro desníveis (número/mm²)			
41	B	a	α	Presente	$9,2 \times 10^4$	Não tratado	0	Exemplo comparativo
42	B	a	α	Presente	$9,5 \times 10^4$	Tratado	4	Exemplo da presente invenção

*) B: SUS304

**) a: jateamento utilizando um disparo de alumina

***) α: Imersão em solução de mistura de ácido sulfúrico, ácido

5 oxálico e água a 60°C -

Verifica-se que todos os exemplos do presente Pedido de Patente de Invenção apresentam a classificação 4 como o valor de atividade antimicrobiana, de modo que cada um deles mantém excelente atividade antimicrobiana. Em 10 relação a exemplos comparativos em que nenhum tratamento de impregnação por iodo é realizado, o valor de atividade antimicrobiana é 0, ou seja, esses exemplos comparativos não apresentam qualquer atividade antimicrobiana.

REIVINDICAÇÕES

1. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", do tipo que utilizam um material metálico como material de base, caracterizados pelo fato de compreender uma película com microporos e/ou micro desníveis na superfície do material de base, onde os microporos e/ou micro desníveis são impregnados com iodo ou compostos de iodo.
5
2. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 1, caracterizados pelo fato de que a película compreende os microporos e/ou micro desníveis com uma densidade de, pelo menos, $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ ou mais.
10
3. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 1 ou 2, caracterizados pelo fato de que a película é formada por qualquer tratamento eletroquímico, tratamento químico, tratamento térmico e/ou mecânico ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos.
15
4. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 3, caracterizados pelo fato de que o tratamento eletroquímico é tratamento de oxidação anódica, o tratamento químico é tratamento medicamentoso, o tratamento térmico e/ou mecânico é qualquer tratamento por aquecimento, tratamento de processamento térmico ou tratamento de processamento mecânico.
20
5. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 1, ou 2, ou 3, ou 4, caracterizados pelo fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata.
25

6. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 1, ou 2, ou 3, ou 4, ou 5, caracterizados pelo fato de que o material metálico é um metal puro selecionado a partir do grupo que consiste em Ti e

5 Co ou uma liga selecionada a partir do grupo que consiste em uma liga de Ti, uma liga de Co, aço inoxidável e uma liga de Co-Cr.

7. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", do tipo que utilizam um material metálico como material de base, caracterizados pelo fato de compreender uma

10 película submetida a tratamento de oxidação anódica com microporos e uma densidade de, pelo menos, $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ na superfície do material de base, onde os microporos são impregnados com iodo ou compostos de iodo.

8. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 7, caracterizados pelo

15 fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata.

9. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 7 ou 8, caracterizados

20 pelo fato de que a película possui uma espessura de 3 μm ou mais.

10. "SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 7, ou 8, ou 9, caracterizados pelo fato de que o material de base é feito de

Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável e uma liga de Co-Cr.

25 11. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", compreendendo o uso de um material metálico como material de base, caracterizado pelo fato de tratar o material de base através da realização de qualquer

tratamento eletroquímico, tratamento químico, tratamento térmico e/ou mecânico, ou uma combinação de dois ou mais destes tratamentos para formar uma película com microporos e/ou micro desníveis, tendo uma densidade de pelo menos $5 \times 10^4 / \text{mm}^2$ na superfície ou mais do material de base, e pela realização de tratamento de impregnação por iodo para impregnar a película com iodo ou compostos de iodo para fazer suprimentos médicos.

12. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 11, caracterizado pelo fato de que o tratamento eletroquímico é tratamento de oxidação anódica, o tratamento químico é tratamento medicamentoso, o tratamento térmico e/ou mecânico é qualquer tratamento por aquecimento, tratamento de processamento térmico ou tratamento de processamento mecânico.

13. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento de oxidação anódica é um tratamento no qual um banho ácido eletrolítico ou um banho alcalino eletrolítico é utilizado como uma solução eletrolítica e uma corrente pulsada com uma frequência de 50 a 10000 Hz é aplicada sobre o material de base na solução eletrolítica para realizar um tratamento de eletrólise.

14. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento medicamentoso é um tratamento no qual é utilizado um banho alcalino ou um banho ácido com uma temperatura do líquido de 30°C ou mais e o material de base é mergulhado no banho alcalino ou no banho ácido.

15. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 12, caracterizado pelo fato de que o tratamento de processamento mecânico é um jateamento.

5 16. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 11, ou 12, ou 13, ou 14, ou 15, caracterizado pelo fato de que o composto de iodo é polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata.

10 17. "MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", de acordo com a reivindicação 11, ou 12, ou 13, ou 14, ou 15, ou 16, caracterizado pelo fato de que o material de base é feito de Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável e uma liga de Co-Cr.

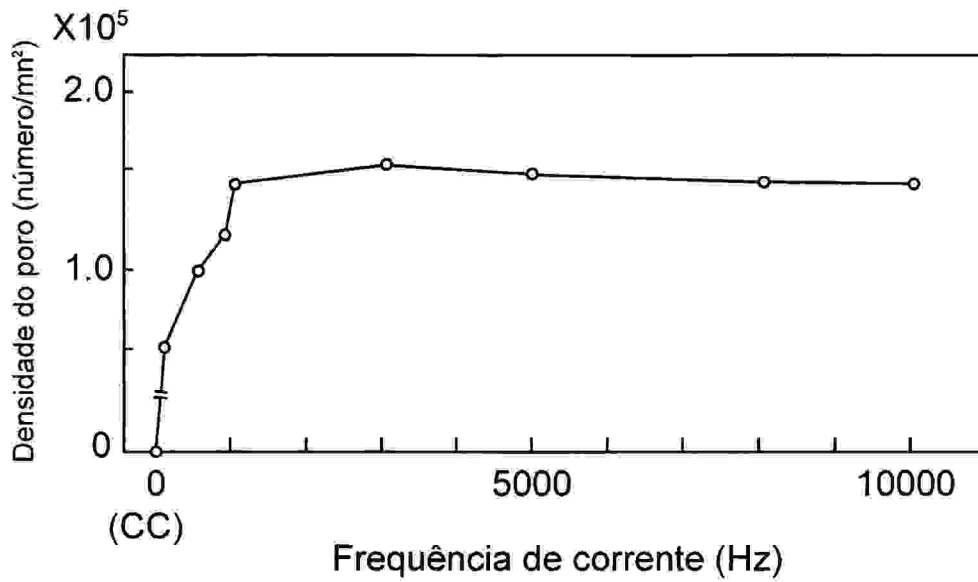


FIG.1

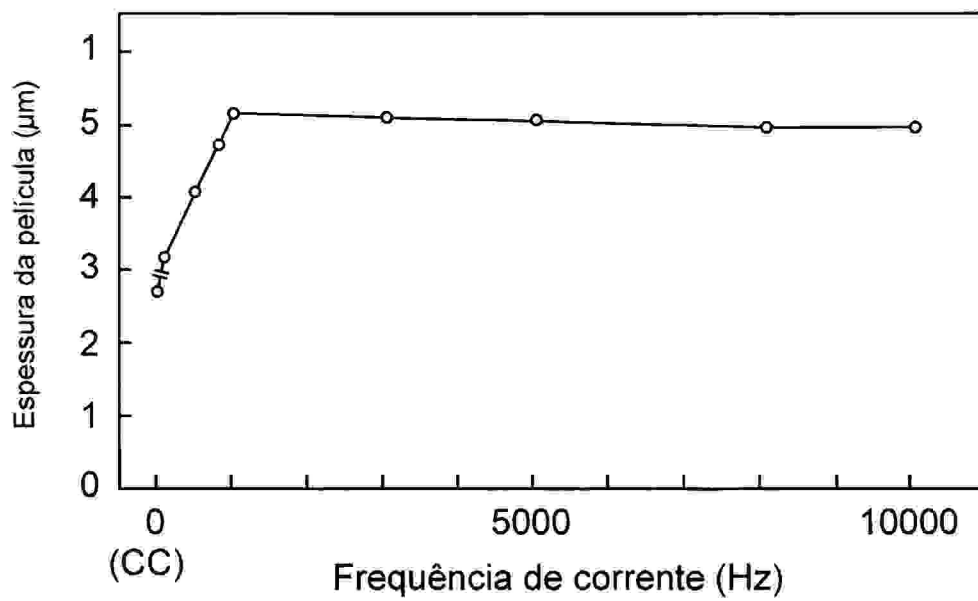
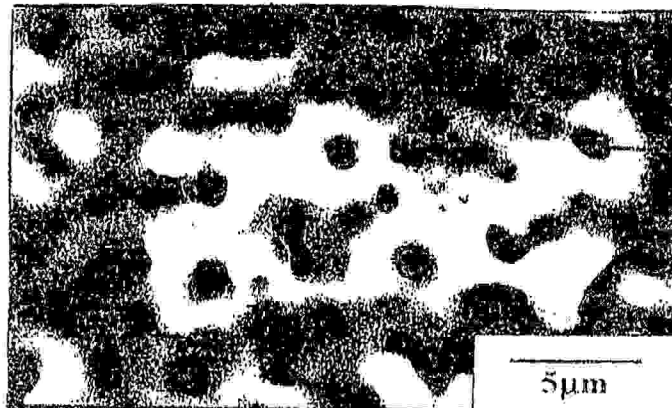


FIG.2

(a) DC



(b) 50Hz



(c) 1000Hz



FIG.3

RESUMO

"SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS E MÉTODO PARA PRODUZIR SUPRIMENTOS MÉDICOS METÁLICOS", onde são providos suprimentos médicos que têm excelente atividade antimicrobiana e são superiores na durabilidade da atividade antimicrobiana e na biocompatibilidade, e um método para produzir os suprimentos médicos; um material de base é tratado realizando tratamento de oxidação anódica para executar a eletrólise, aplicando corrente pulsada com uma frequência de 50 a 10000 Gz no material de base em um banho ácido eletrolítico ou um banho alcalino eletrolítico, para formar uma película com microporos e/ou micro desníveis com uma densidade preferivelmente de $5 \times 10^4/\text{mm}^2$ na superfície do material de base e, depois, pela realização de tratamento de impregnação por iodo para impregnar a película com iodo ou compostos de iodo; o composto de iodo é, de preferência, polivinilpirrolidona-iodo, β -ciclodextrina iodo ou iodeto de prata; além disso, o material de base é, de preferência, um material metálico de Ti ou qualquer liga de Ti, aço inoxidável, e uma liga de Co-Cr com biocompatibilidade; a película pode ser formada utilizando qualquer tratamento medicamentoso, tratamento de processamento térmico e tratamento de processamento mecânico ou uma combinação destes tratamentos no lugar do tratamento de oxidação anódica. Isso produz tal efeito que suprimentos médicos que têm excelente atividade antimicrobiana e são superiores na durabilidade da atividade antimicrobiana e na biocompatibilidade podem ser produzidos facilmente com baixo custo.