



MD 1728 C2 2001.09.30

REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Protecția Proprietății Industriale

(11) **1728** ⁽¹³⁾ **C2**
(51) **Int. Cl.⁷**: A 61 L 29/00, 27/00

(12) **BREVET DE INVENȚIE**

(21) Nr. depozit: 96-0295	(45) Data publicării hotărârii de acordare a brevetului:
(22) Data depozit: 1993.05.19	2001.09.30, BOPI nr. 9/2001
(31) Nr.: 07/885,758; 08/057,968	(85) 1996.08.07
(32) Data: 1992.05.19; 1993.05.07	(86) PCT/CA93/00201; 1993.05.19
(33) Țara: US	(87) WO 93/23092; 1993.11.25
(41) Data publicării cererii: 1998.05.31, BOPI nr. 5/1998	
(71) Solicitant: NUCRYST PHARMACEUTICALS CORP., CA	
(72) Inventatori: BURRELL, Robert Edward, CA; MORRIS, Larry R., CA	
(73) Titular: NUCRYST PHARMACEUTICALS CORP., CA	
(74) Reprezentant : BABAK Alexandr, MD	

(54) **Material modificat, material antimicrobian modificat, procedeu de
obținere a materialului modificat, procedeu de formare a învelișului
antimicrobian și dispozitiv medical, ce are pe suprafața sa înveliș
antimicrobian**

(57) **Rezumat:**

1

Se revendică înveliș antimicrobian și un procedeu de formare a acestuia pe dispozitive medicale. Învelișul se obține prin aplicarea metalului biocompatibil prin metoda de sedimentare din faza de vapori, în scopul creării neordonării atomice în înveliș, ce asigură în contact cu solventul eliberarea îndelungată a ionilor de metal în cantitate suficientă pentru obținerea efectului antimicrobian. Condițiile preferabile de sedimentare pentru crearea neordonării atomice sunt temperatura suportului mai

2

5 joasă, și/sau presiunea gazului funcțional mai mare, sau un unghi al fluxului de substanță mai mic decât de obicei. Se revendică de asemenea prafuri antimicrobiene obținute prin prelucrarea mecanică, care produce o neordonare atomică. Invenția se extinde asupra altor învelișuri metalice și prafuri de metale obținute în mod similar în scopul ameliorării solubilității lor.

Revendicări: 96

MD 1728 C2 2001.09.30

3

Descriere:

Invenția se referă la procedeele de modificare a materialelor, astfel încât învelișurile sau pulberea de metal, care asigură eliminarea cu intensitate ridicată a particulelor metalului indicat în decurs de o perioadă de timp mai îndelungată. În particular, invenția se referă la procedeele de formare a învelișurilor antimicrobiene sau pulberii metalului biocompatibil care asigură eliminarea permanentă a particulelor de metal la contactul cu lichidele și țesuturile organismului.

Necesitatea elaborării stratului antimicrobian efectiv este evidentă pentru medici. Medicii și chirurșii, care utilizează dispozitivele medicale și mecanismele, începând cu barele folosite în ortopedie, plăcile metalice și protezele și finisând cu bandajele aplicate pe plagă și cateterele urinare, trebuie permanent să ia măsuri contra pătrunderii infecției.

Stratul antimicrobian ieftin ar putea găsi de asemenea aplicare în dispozitivele medicale, care se folosesc în articolele pentru îngrijirea sănătății și în scopul igienei personale, precum și în utilajul biomedical și biotehologic de laborator. Termenul "dispozitiv medical" în descrierea și revendicările invenției prezente cuprinde toate articolele descrise.

Acțiunea antimicrobiană a metalelor, astfel ca: Ag, Au, Pt, Pd, Ir (adică metalele nobile), Cu, Sn, Sb, Bi și Zn este cunoscută din sursele: H. E. Morton, *Pseudomonas in Disinfection and Preservation*, ed. S. S. Block, Lea and Fobiger, 1977, N. Grier, *Silver and its Compounds in Disinfection, Sterilisation and Preservation*, ed. S. S. Block, Lea and Fobiger, 1977.

Dintre metalele care posedă activitate antimicrobiană cel mai cunoscut este, probabil, argintul, deoarece posedă o bioactivitate neordinar de înaltă la concentrații mici. Acest fenomen poartă denumirea de acțiune oligodinamică. În practica medicală modernă pentru prevenirea și tratarea infecțiilor microbiene se utilizează sărurile anorganice și organice solubile de argint. Cu toate că compușii indicați sunt eficienți în formă de săruri solubile, ei nu asigură o protecție de lungă durată, deoarece are loc pierderea lor în urma spălării sau formării de complecși ai ionilor liberi de argint. Depunerea repetată nu întotdeauna este practic realizabilă, mai ales în cazurile, când se aplică dispozitivele medicale permanente sau implantate.

Sunt cunoscute tentative de a asigura eliberarea lentă a ionilor de argint la tratare pe calea obținerii compușilor complecși ce conțin argint care posedă o solubilitate joasă cunoscute din brevetul US 2785513. În acest scop a fost folosită proteina care conține argint coloidal. Din compușii indicați de obicei se prepară creme. Ele n-au găsit o aplicare largă în medicină, adică au o eficacitate limitată. Intensitatea eliminării argintului este foarte joasă. Cu atât mai mult învelișurile materialelor indicate au o aplicare limitată din cauza problemelor legate de adeziune, stabilitate abrazivă, și durata utilității la păstrare.

De asemenea este cunoscută utilizarea învelișurilor metalice din argint în scopuri antimicrobiene descrisă în Deitch et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1983, Vol. 23 (3), pp. 356-359, Mockeen et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 1987, Vol. 31(1), pp. 93-99. Însă este unanim recunoscut, că astfel de învelișuri nu asigură ele însele nivelul necesar de eficacitate, deoarece difuzia ionilor de argint din suprafața metalului este extrem de mică.

Se cunoaște învelișul, care se aplică prin metoda precipitării cu iradiere ionică descris în brevetul US 5520664. Se mai cunoaște materialul descris în Cererea de Brevet de Invenție GB 2073024 A [1]. Însă cu ajutorul testului după mărimea sectorului de suprimare a fost demonstrat că învelișul stabil față de infecții nu se spală în soluții apoase, confirmând prin aceasta sugestia că învelișurile argintului metalic nu elimină ioni de argint în cantitate suficientă pentru acțiunea antimicrobiană.

Suferind eșec în tentativele de a obține învelișuri de argint cu eficacitate antimicrobiană necesară, cercetătorii au încercat noi procese de activizare. Una din astfel de metodici este activarea electrică a implantelor de argint descrisă în sursa de informație Marino et al., *Journal of Biological Physics*, 1984, Vol. 12, p. 93-98. Totuși stimularea electrică a argintului metalic nu întotdeauna este realizabilă în practică, în particular, la pacienții capabili de a se deplasa. Tentativele de a confrunta această problemă includ generarea *in situ* a curenților electrici din contul acțiunii galvanice.

Pe dispozitivul în formă de pelicule subțiri se aplică fâșii sau învelișuri subțiri de diferite metale. Dacă două metale care contactează unul cu altul sunt introduse într-un lichid ce conduce curent electric, atunci se formează o celulă galvanică. Un strat metalic servește în calitate de anod, care se dizolvă în electrolit. Cel de-al doilea metal joacă rolul de catod, care include celula electro-chimică. Spre exemplu, în cazul straturilor alternante de Cu și Ag, cuprul este anodul, eliminând Cu în electrolit. Argintul, ca metal mai nobil din aceste două metale, servește în calitate de catod care nu se ionizează și nu trece în soluție în cantitate mare și este descris în Brevetul US 4886505. În dispozitiv se folosesc învelișurile a două sau mai multe metale diferite, depuse prin pulverizare, totodată la unul din metale este întărit un comutator, la conectarea căruia începe eliminarea ionilor de metal.

Lucrul efectuat în prealabil indică că pelicula care constă din straturi alternante de diverse metale, ca argintul și cuprul, poate fi impusă să se dizolve în cazul, când suprafața este primordial decapată. În acest caz în procesul de decapare se formează o suprafață puternic texturată descrisă în sursa de informație M. Tanemura and F. Okuyama, J.

MD 1728 C2 2001.09.30

4

Vac. Sci. Technol. 5, 1986, pp. 2369-2372. Însă procesul de creare a unor astfel de pelicule stratificate necesită mult timp și este costisitor.

Activarea electrică a învelișurilor metalice n-a dus la soluționarea adecvată a problemei. Este necesar de a menționa că acțiunea galvanică este posibilă doar în acel caz, când este electrolit și dacă există legătură între două metale în formă de cuplu galvanic. Deoarece corozia galvanică are loc doar la hotarul dintre două metale, atunci contactul electrolitic nu este de lungă durată. Așadar, eliminarea ionilor de metal în decursul unei perioade mai îndelungate de timp este puțin probabilă. Pe lângă acestea, este dificil de a realiza acțiunea galvanică pentru un astfel de metal ca argintul. După cum s-a indicat anterior, ionii de metale care posedă cea mai mare acțiune antimicrobiană sunt cei de metale nobile, astfel ca Ag, Au, Pt și Pd. Există doar câteva metale mai nobile decât metalele indicate, care ar putea servi în calitate de materiale ale catodului pentru stimularea eliminării de pe anod a unor astfel de metale nobile ca argintul.

Se cunosc procedee de activare a învelișurilor de argint pe endoproteze, în scopul de a le face biodegradante pe calea încălzirii până la o temperatură mai sus de 180°C sau prin tratarea cu peroxid de hidrogen descrisă în sursele: US 4476590, US 4476590, Cererea de Brevet EP 0415206 A [2]. Astfel de tratări sunt limitate de materialul suporturilor și dispozitivelor, care pot fi acoperite și activate prin procedeul indicat.

Problema pe care o rezolvă invenția constă în găsirea unui material antimicrobian eficient și ieftin, care ar poseda următoarele proprietăți:

- să elimine o perioadă îndelungată un agent antimicrobian la un nivel terapeutic activ;
- să fie aplicabil pentru un cerc larg de dispozitive și materiale;
- să posede un termen acceptabil de păstrare;
- să manifeste o toxicitate joasă față de mamifere.

Învelișurile metalelor de obicei se obțin sub formă de pelicule subțiri prin metode de vid, astfel ca depunerea. Peliculele subțiri ale metalelor, aliajelor, semiconductorilor și ceramicilor se utilizează pe larg în producerea componentelor electronice. Astfel, și confecțiile finale similare necesită ca peliculele formate să posede o structură compactă cristalină cu un nivel minimal de defecte. Peliculele după precipitare se ard, în scopul de a facilita creșterea granulelor și recristalizarea și obținerea unor caracteristici stabile ale învelișurilor (R.F. Bunshah et al., Deposition Technology for Films and Coatings, Noyes Publications N.Y., 1982; J.A. Thornton, Influence of Apparatus Geometry and Deposition Conditions on the Structure and Topology of Thick Sputtered Coatings, J.Vac. Sci. Technol., 1974, Vol.11 (4), pp.666-670).

Este cunoscută obținerea peliculelor monocristaline și cu asperități ale unor anumite metale pentru utilizare în scheme integrate descrisă în brevetul US 4325776. Pelicula metalelor se obține prin precipitare pe suport rece (mai jos de -90°C), astfel se formează un strat de metal în fază amorfă. Apoi stratul de metal se supune revenirii, încălzind suportul aproximativ până la temperatura camerei. Se indică că produsul final are granulele cu diametrul mare și omogenitate înaltă, ceea ce permite de a obține densități de curent mai înalte și de a reduce cantitatea refuzurilor cauzate de electromigrare.

Sunt cunoscute fibre artificiale din păr, acoperite cu argint amorf, care sunt cele mai apropiate soluții ale invenției menționate descrise în brevetele US 5005518, US 5005596.

Solicitanții au elaborat un înveliș metalic antimicrobian. Contrar sugestiei existente, ei au observat că învelișul metalic poate fi format dintr-un metal care posedă proprietăți antimicrobiene, pe calea creării neordonării atomilor în substanță la evaporarea în vid în condițiile care delimitează difuzia, adică în condițiile în care neordonarea atomilor "se îngheață". A fost demonstrat că învelișurile antimicrobiene obținute prin procedeul indicat asigură eliminarea de lungă durată a particulelor antimicrobiene în soluție pentru obținerea efectului antimicrobian.

Invenția leagă neordonarea atomică cu solubilitatea ridicată și are o aplicare largă. Solicitanții demonstrează că crearea neordonării atomice pentru asigurarea solubilității poate fi efectuată și pentru alte forme de substanțe, astfel ca pulberea de metale. Aplicarea invenției în limitele metalelor antimicrobiene cuprinde orice metal, aliaj metalic sau compus metalic, inclusiv semiconductorii și materialele ceramice, din care în decurs de o perioadă îndelungată este necesar să se elimine în soluție particule de metal.

În final, substanțele, care posedă o solubilitate ridicată sau controlată își găsesc aplicare în traductoare, comutatoare, dispozitive de siguranță, electrozi și elemente galvanice.

Termenul "neordonare atomică" în contextul invenției prezente semnifică prezența în concentrații mari a defectelor în rețeaua cristalină, golurilor, defectelor liniare, astfel ca dislocațiile atomilor internodali, sectoarelor amorfe, hotarelor granulelor etc. în comparație cu starea cristalină de ordine normală. Neordonarea atomică aduce la iregularități în topografia suprafeței și a neordonărilor structurale la nivel nanometric.

Termenul "starea cristalină cu ordine normală" se utilizează în invenția prezentă pentru descrierea cristalizării, care este inerentă modelelor spațiale ale atomilor, aliajelor sau compușilor obținuți prin turnare, sudare sau forjare. Astfel de materiale posedă o concentrație foarte joasă a unor astfel de defecte ca golurile, hotarul granulelor și dislocațiilor.

Termenul "difuzia" în contextul invenției prezente semnifică difuzia atomilor și/sau moleculelor pe suprafața sau în rețeaua cristalină a materialului format.

MD 1728 C2 2001.09.30

5

Termenul "metal" sau "metale" în acest caz semnifică unul sau câteva metale atât sub formă de metale pure, cât și ca aliaje sau compuși, astfel ca oxizii, nitrurile, borurile, sulfurile, halogenurile sau hidrurile.

În invenție în sens larg se declară procedeul de formare a materialului modificat care conține unul sau două metale. Procedeul constă în crearea neordonării atomice în material în condițiile care delimitează difuzia, astfel încât în material se păstrează neordonarea atomică suficientă care-l asigură cu posibilitatea de a elimina în soluție, de preferință, în decursul unei perioade îndelungate atomi, ioni, molecule sau clustere de cel puțin un metal. Clusterele, după cum se știe, reprezintă grupe mici de metale, ioni etc. (R.P. Andres et al., Research Opportunities on Cluster and Cluster-Assembled Materials, J. Mater. Res., 1989, Vol. 4(3), p.704).

Procedeele preferabile concrete de realizare a invenției indică că neordonarea atomică poate fi creată în pulbere de metale sau foiță metalică la prelucrare rece, precum și în învelișurile metalelor depuse prin metodele de precipitare din faza de vapori la o temperatură joasă a suportului.

În invenție în sensul larg se declară de asemenea materialul modificat care include unul sau o cantitate mai mare de metale în forma care se deosebește printr-o neordonare atomică suficient de înaltă, astfel încât materialul indicat în contact cu solventul, capabil să dizolve acest material, elimină cu o intensitate mai ridicată, în comparație cu starea cristalină de ordonare normală, de preferință, în decursul unei perioade îndelungate atomi, ioni, molecule sau clustere care conțin cel puțin un metal.

În alt procedeu preferabil de realizare a invenției materialul modificat este învelișul metalului depus pe suport prin metode de precipitare din faza de vapori, astfel ca evaporarea în vid, pulverizarea magnetronică sau precipitarea ionică.

Materialul se obține în condițiile care delimitează difuzia după precipitare, urmată de ardere și recristalizare. Condițiile de depunere de preferință folosite pentru formarea în învelișuri a neordonării atomice depășesc cadrul condițiilor utilizate pentru obținerea peliculelor fără defecte, compacte, netede.

Depunerea se efectuează de preferință la temperaturi joase, astfel încât raportul temperaturii suportului și temperaturii de topire a metalului precipitat (T/T_m) se menține la nivel mai jos de 0,5 K, preferabil la nivel mai jos de 0,35 K, și mai preferabil la nivel mai jos de 0,30 K. Valoarea preferabilă a raportului se va schimba de la metal la metal și va crește cu majorarea conținutului de element aliat sau impurități.

Alte condiții preferabile de precipitare, care permit de a crea o dezordonare atomică, sunt presiunea de lucru mai înaltă sau mai joasă în comparație cu cea ordinară, unghiul de orientare a fluxului de substanță mai mic în raport cu suportul și fluxul de substanță din care se formează învelișul mai mare în comparație cu cel ordinar.

Temperatura de precipitare sau prelucrare rece nu trebuie să fie atât de joasă, încât să poată într-un grad suficient să se petreacă arderea și recristalizarea, după ce materialul se instalează în condiții de temperatură de cameră sau temperatură, la care se utilizează confecția (spre exemplu, temperatura corpului pentru materialele antimicrobiene). Dacă diferența între temperatura de precipitare și temperatura utilizată (ΔT) este foarte mică, atunci are loc arderea, care înlătură neordonarea atomică. Valoarea indicată ΔT se va schimba de la metal la metal și în funcție de metoda de precipitare folosită, spre exemplu, în cazul argintului temperatura suportului în timpul precipitării fizice din faza de vapori de preferință constituie de la - 20 până la 200°C.

Presiunea normală a gazului de lucru, necesară de obicei pentru depunerea peliculelor dense, netede, fără defecte ale metalelor se va schimba în funcție de metoda de precipitare fizică sau din faza de vapori. În caz general, pentru pulverizare presiunea de lucru normală a gazului constituie 10 Pa (75 mTorr), pentru pulverizarea magnetronică - mai puțin de 1 Pa (10 mTorr) și pentru precipitarea ionică - mai puțin de 30 Pa (200 mTorr). Presiunea normală a gazului pentru metodele de depunere în vid se schimbă în următoarele limite: pentru evaporarea cu iradiație electronică și cu arc electronic de la 0,0001 Pa (0,001 mTorr) până la 0,001 Pa (0,01 mTorr); pentru evaporare cu difuzie gazoasă (precipitare sub presiune) și evaporare reactivă cu arc electric - până la 3 Pa (20 mTorr). Așadar, în corespundere cu procedeul conform invenției prezente, pe lângă utilizarea temperaturii joase a suportului în scopul de a forma neordonarea atomică pentru majorarea gradului de neordonare atomică în înveliș se poate folosi presiunea de lucru valoarea căreia depășește presiunea folosită de obicei în metodele indicate de depunere.

Încă o condiție identificată care influențează asupra gradului de neordonare atomică în învelișuri, conform invenției prezente, este unghiul sub care se orientează fluxul de substanță pe suport în timpul precipitării. De regulă, pentru obținerea învelișurilor compacte netede valoarea acestui unghi se menține la nivelul de $90 \pm 15^\circ$. În corespundere cu invenția prezentă, pe lângă folosirea temperaturii joase a suportului în timpul depunerii, în scopul realizării neordonării atomice în învelișuri pot fi utilizate unghiuri mai mici de 75° .

În final, încă un parametru care influențează asupra nivelului de neordonare atomică este fluxul de atomi pe suprafața acoperită. La viteze mari de depunere crește tendința de majorare a neordonării atomice, însă la viteze mari de precipitare crește și temperatura învelișului. Așadar, există viteza optimă de precipitare care depinde de metoda de depunere, de materialul învelișului și de parametrii procesului.

Pentru obținerea materialului antimicrobian în formă de înveliș sau pulbere se folosesc metale, care posedă acțiune antimicrobiană, însă sunt biocompatibile (netoxice la utilizare). Metalele preferabile sunt Ag, Au, Pt, Pd (adică metalele nobile), Sn, Cu, Sb, Bi și Zn, compușii acestor metale sau aliajele care conțin unul sau câteva din metalele indicate. Ultimele în continuare se numesc "metale antimicrobiene". Cel mai preferabil este argintul sau aliajele și

MD 1728 C2 2001.09.30

6

compuşii lui. Materialele antimicrobiene, conform invenţiei prezente, se obţin de preferinţă într-o formă cu neordonarea atomică suficientă, astfel încât la contactul cu electrolitul alcoolic sau apos pe o bază îndelungată elimină atomi, ioni, molecule sau clastere. Termenul "elimină pe o bază îndelungată" se utilizează în cazul dat pentru a face distincţia, pe de o parte, între eliminarea din metalul voluminos care eliberează ionii metalului, etc.... cu intensitatea şi în concentraţii foarte joase pentru realizarea acţiunii antimicrobiene şi, pe de altă parte, eliminarea din sărurile înalt solubile astfel ca nitratul de argint, care elimină ionii de argint în contact cu electrolitul alcoolic sau apos practic momentan. Spre deosebire de ele, materialele antimicrobiene conform invenţiei prezente în decurs de o perioadă îndelungată de timp elimină atomi, ioni, molecule sau clastere de metal antimicrobian cu intensitatea şi în concentraţiile suficiente pentru realizarea acţiunii antimicrobiene.

Termenul "acţiune antimicrobiană" în contextul invenţiei prezente semnifică că atomii, ionii, moleculele sau clasterele metalului antimicrobian se elimină în electrolitul, cu care contactează materialul în concentraţiile necesare şi suficiente pentru suprimarea dezvoltării bacteriilor în sectoarele învecinate cu materialul indicat. Cel mai tipic procedeu de apreciere a acţiunii antimicrobiene este măsurarea sectoarelor de suprimare, care se formează dacă materialul se amplasează pe un gazon cu un strat de bacterii. Dimensiuni relativ mici ale sectoarelor de suprimare (spre exemplu, mai puţin de 1 mm) indică asupra acţiunii antimicrobiene puţin utile, în timp ce dimensiunile mari ale sectoarelor de suprimare (spre exemplu, mai mult de 5 mm) vorbesc despre acţiunea antimicrobiană utilă. Una din metodele testării după mărirea sectorului de suprimare este expusă în exemplele descrise în continuare.

Invenţia se extinde şi asupra dispozitivelor, astfel ca dispozitivele medicale, care sunt confecţionate din pulbere sau învelişi antimicrobiene, ce conţin sau sunt acoperite cu pulbere sau pelicule antimicrobiene. Învelişi antimicrobian poate fi depus prin metoda de precipitare din faza de vapori nemijlocit pe dispozitivul medical indicat, astfel ca cateterul, materialul de sutură, proteza, bandajul pentru arsuri, etc. Între dispozitiv şi învelişi antimicrobian poate fi aplicat un strat, care ameliorează adeziunea, astfel ca tentalul. Adeziunea poate fi de asemenea ameliorată prin procedeele cunoscute din domeniul dat al tehnicii, spre exemplu, decaparea suportului sau formarea sectorului de tranziţie între suport şi învelişi cu ajutorul precipitării concomitente şi evaporării. Pulberea antimicrobiană poate fi introdusă în creme, polimeri, ceramici, vopsele sau alte matrici cu ajutorul metodelor bine cunoscute din domeniul tehnicii.

Alt aspect al invenţiei prezente care are o menire largă constă în aceea că materialul modificat se obţine sub aspect de învelişi metalice compoziţionale, care se caracterizează prin neordonare atomică. În cazul dat învelişi unui metal sau al unei cantităţi mai mari de metale sau compuşii ai metalelor, care trebuie să se elimine în soluţie, reprezintă matricea ce conţine atomi sau molecule de diferite materiale. Prezenţa diferiţilor atomi sau molecule aduce la apariţia în matricea metalului a neordonării atomice, spre exemplu, ca urmare a diferenţei în dimensiunile atomilor. Atomi sau molecule diferite pot fi atomii sau moleculele unuia sau ale unei cantităţi mai mari de metale, aliaje metalice sau compuşii ai metalelor, care se precipită concomitent sau succesiv cu primul metal sau cu metalele care trebuie să se elimine. În alt procedeu diferiţi atomi sau molecule pot fi absorbiţi sau captaţi din gazul de lucru în decursul precipitării reactive din faza de vapori. Gradul de neordonare atomică, prin urmare şi solubilitatea care se atinge la includerea diferiţilor atomi sau molecule se schimbă în funcţie de materialele folosite. Pentru păstrarea sau majorarea neordonării atomice a materialului compoziţional pe lângă includerea diferiţilor atomi sau molecule poate fi utilizat unul din regimurile de precipitare din faza de vapori indicate mai sus, şi anume: temperatura joasă a suportului, presiunea ridicată a gazului de lucru, unghiurile mici şi vitezele înalte ale fluxului substanţei.

Materialele compoziţionale preferabile pentru depunerea antimicrobiană se obţin pe calea includerii în atmosfera gazului de lucru la precipitarea metalului antimicrobian a atomilor sau moleculelor ce conţin oxigen, azot, bor, sulf sau halogeni. Atomii sau moleculele indicate se includ în învelişi atât din contul absorbţiei, cât şi din contul captării de către peliculă sau în urma interacţiunii cu metalul precipitat. Ambele mecanisme indicate, care decurg în procesul precipitării, în continuare semnifică "precipitarea reactivă". Gazele care conţin elementele indicate, spre exemplu, oxigen, hidrogen sau vapori de apă, pot fi debitate continuu sau în porţii la precipitarea succesivă.

Materialele antimicrobiene compoziţionale se obţin de asemenea şi prin depunerea concomitentă sau succesivă a metalului antimicrobian cu unul sau o cantitate mai mare de metale biocompatibile, selectate din Ta, Ti, Nb, Zn, Y, Hf, Mo, Si şi Al. În alt procedeu materialele compoziţionale pot fi obţinute prin precipitarea concomitentă, succesivă sau reactivă a unui metal sau a unei cantităţi mai mari de metale antimicrobiene în formă de oxizi, carburi, nitruri, boruri, sulfuri sau halogenuri ale metalelor indicate şi/sau oxizilor, carburilor, nitrurilor, borurilor, sulfurilor sau halogenurilor metalelor inerte. Compoziţiile cele mai preferabile includ atât oxizii individuali de argint şi/sau aur, cât şi combinarea cu unul sau o cantitate mai mare de oxizi de tantal, titan, zinc sau niobiu.

Descrierea procedeele preferabile de realizare a invenţiei

După cum a fost indicat anterior, invenţia prezentă poate fi utilizată nu numai pentru obţinerea materialelor antimicrobiene. Însă în descrierea invenţiei prezente se examinează metalele antimicrobiene, care explică utilitatea şi a altor metale, aliaje şi compuşii ai metalelor. Metalele preferabile sunt Al şi Si, precum şi elementele metalice din următoarele grupe ale tabelului periodic al elementelor: III B, IV B, V B, VI B, VII B, I B, II B, II A, IV A şi V A (cu

MD 1728 C2 2001.09.30

7

excepția As) în perioadele 4, 5 și 6 (tabelul periodic al elementelor, publicat în Merck Index 10th ed, 1983, Merck Co, Inc., Ravei, statul New Jersey).

Diferite metale posedă o solubilitate egală. Însă crearea și păstrarea neordonării atomice în corespundere cu invenția prezentă aduce la majorarea solubilității (eliminării) metalului sub formă de ioni, atomi, molecule sau clustere în solvenții potriviți, în particular, solvenții pentru materialul dat, de regulă solvenți polari, în comparație cu solubilitatea materialului în starea lui cristalină normală.

Dispozitivele medicale, confecționate din materialul antimicrobian conform invenției prezente, de regulă intră în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă, inclusiv lichidele care se conțin în organism (spre exemplu, sângele, urina sau saliva) sau țesutul organismului (spre exemplu, piele, mușchi sau os) în orice perioadă de timp, în decursul căreia este posibilă dezvoltarea microorganismelor pe suprafața dispozitivului. Termenul "electrolit pe bază de alcool sau apă" include de asemenea gelurile pe bază de alcool sau apă. În majoritatea cazurilor dispozitivele sunt dispozitive medicale, astfel ca cateterele, tuburile traheale, barele ortopedice, pompele pentru debitarea insulinei, materiale de sutură, drenaje, bandaje, anastomoze, părți conexe ale protezelor, borne ale cardiostimulatorilor, ace, instrumente chirurgicale, proteze dentare, tuburi ale aparatului pentru respirație artificială, etc.

Totuși, invenția nu se limitează la dispozitivele indicate și poate include și alte obiecte utile pentru ocrotirea sănătății, astfel ca ambalajele sterile, îmbrăcămintea și încălțăminte, mijloace de igienă personală, astfel ca scutecele, pachetele sanitare și utilajul de laborator biomedical și biotehnologic, astfel ca mesele, camerele, învelișurile pereților, etc. Termenul "dispozitiv medical", utilizat în descrierea și revendicările invenției prezente se extinde și asupra tuturor dispozitivelor similare.

Dispozitivul poate fi confecționat din orice material potrivit, spre exemplu, din metal, inclusiv oțeluri, aluminiu sau aliajele lui, latex, nailon, compuși organici ai siliciului, poliesteri, sticlă, ceramică, hârtie, țesături și din alte materiale plastice și elastomeri. Dispozitivele pot lua orice formă determinată de predestinația lor, începând de la foi plate și terminând cu discuri, bare și tuburi cave. Dispozitivul poate fi elastic și rigid, ceea ce iarăși depinde de utilizarea lui presupusă.

Învelișuri antimicrobiene

Învelișurile antimicrobiene în corespundere cu invenția prezentă se depun în formă de peliculă subțire a metalului pe una sau o cantitate mai mare de suprafețe ale dispozitivului medical prin metodele precipitării fizice din faza de vapori, de regulă atom după atom. Aceste metode includ evaporarea în vid și cu arc electric, pulverizarea, pulverizarea magnetronică și precipitarea ionică. Precipitarea se efectuează în așa mod, încât să se formeze neordonarea atomică în învelișuri, după cum s-a comunicat deja anterior. Sunt utile orice regimuri de depunere, care condiționează formarea neordonării atomice. Aceste regimuri, de regulă, ar trebui să fie evitate la precipitarea peliculelor subțiri, în cazul în care scopul precipitării este crearea peliculelor fără defect, netede și compacte (vezi, spre exemplu, anterior la J.A.Thornton). Deși aceste regimuri au fost studiate în domeniul dat al tehnicii, ele n-au fost legate până în prezent de solubilitatea ridicată a învelișurilor obținute în acest mod.

Condițiile preferabile, care sunt utilizate pentru crearea neordonării atomice în procesul de precipitare sunt:

- temperatura joasă a suportului, cu alte cuvinte, menținerea unei astfel de temperaturi a suprafeței acoperite, ca raportul temperaturii suportului față de temperatura de topire a metalului precipitat (în grade Kelvin) să constituie mai puțin de 0,5, preferabil mai puțin de 0,35 și cel mai preferabil mai puțin de 0,30; și la alegere una sau două din condițiile următoare:

- presiunea de lucru a gazului mai înaltă, în comparație cu cea obișnuită (sau din mediul ambiant), adică pentru evaporarea în vid: evaporare cu irradiație electronică și cu arc electric - mai mult de 3 Pa (20 mTorr), pentru pulverizare: mai mult de 10 Pa (75 mTorr), pentru pulverizare magnetronică: mai mult de 10 Pa (75 mTorr) și pentru precipitare ionică: mai mult de 30 Pa (200 mTorr), și

- menținerea unghiului, sub care fluxul de substanță se orientează pe suportul acoperit, la nivelul de mai puțin de 75°, preferabil mai puțin de 30°.

Metalele, utilizate pentru obținerea învelișului, sunt metale care posedă acțiune antimicrobiană. Pentru majoritatea utilizărilor medicinale este necesar ca metalul să fie biocompatibil. Metalele preferabile includ metalele nobile Ag, Au, Pt, Pd și Ir, precum și Sn, Cu, Sb, Bi și Zn sau aliajele sau compușii acestora și ai altor metale. Cele mai preferabile sunt Ag sau Au ori aliajele sau compușii unuia sau ai unei cantități mai mari de metale indicate.

Învelișurile se obțin în formă de peliculă subțire pe cel puțin o parte a suprafeței dispozitivului medical. Pelicula are o grosime ce nu depășește grosimea, care este necesară pentru asigurarea eliminării pe o bază îndelungată a ionilor metalului în decurs de o perioadă de timp acceptabilă. În legătură cu aceasta, grosimea peliculei poate să varieze în funcție de metalul concret în înveliș, ce este determinat de solubilitatea și stabilitatea (abrazivă) și gradul de neordonare atomică (prin urmare, de solubilitate) al învelișului. Grosimea trebuie să fie suficient de mică, astfel încât să nu intre în contradicție cu admiterile pentru dimensiuni sau cu cerințele față de elasticitatea dispozitivului în corespundere cu menirea lui. De regulă, grosimile mai mici de un micron sunt suficiente pentru asigurarea activității antimicrobiene îndelungate.

MD 1728 C2 2001.09.30

Majorarea grosimii poate fi folosită în funcție de gradul de eliminare a ionilor metalului, necesară în decurs de o perioadă de timp. Obținerea învelișurilor cu grosimi mai mari de 10 μm este foarte costisitoare și, de regulă, nu este necesară.

Acțiunea antimicrobiană se realizează dacă dispozitivul intră în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă.

5 Concentrația metalului, necesară pentru a provoca acțiunea antimicrobiană, variază de la metal la metal. În caz general efectul antimicrobian se realizează în lichidele ce se conțin în organism, astfel ca plasma, serul sau urina la concentrații mai mici de 0,5...1,5 $\mu\text{g/ml}$.

Capacitatea de a elimina pe o bază îndelungată atomi ai metalului, ioni, molecule sau clustere prin înveliș depinde de un șir de factori, inclusiv de astfel de caracteristici ca compoziția, structura, solubilitatea și grosimea, precum și de natura mediului, în care se utilizează dispozitivul. Pe măsura creșterii neordonării atomice cantitatea de ioni eliminați intr-o unitate de timp de asemenea crește. Spre exemplu, pelicula de argint metalic, precipitată prin pulverizare magnetronică la valoarea $T/T_m < 0,5$ și presiunea gazului de lucru de cca 0,9 Pa (7 mTorr) elimină aproximativ 1/3 din acea cantitate de ioni de argint, care poate fi eliminată de peliculă în decurs de 10 zile, precipitată în aceleași condiții, însă la presiunea de 4 Pa (30 mTorr). Peliculele sunt precipitate într-un astfel de mod, încât ele posedă o structură intermediară (spre exemplu, la presiune mai joasă, la un unghi de depunere mai mic), posedă și o capacitate intermediară de a elimina Ag, ceea ce este demonstrat de metodele bioanalizei. Aceasta permite de a elabora procesul de obținere a învelișurilor metalelor conform invenției prezente cu eliminare controlată. Peliculele care elimină lent se obțin astfel încât gradul de neordonare în ele să fie cât mai mic, în timp ce peliculele cu eliminare rapidă se obțin astfel încât gradul de neordonare în ele este mai înalt.

Pentru peliculele omogene compacte timpul necesar pentru dizolvarea completă este funcție de grosimea peliculei și natura mediului ambiant, în care ele sunt plasate. Dependența de grosime este aproximativ liniară, cu alte cuvinte majorarea de 2 ori a grosimii peliculei aduce la majorarea aproximativ de 2 ori a duratei dizolvării.

Poate fi dirijată eliminarea metalului din înveliș pe calea creării învelișului cu structură modulată. Astfel, învelișul precipitat prin metoda pulverizării magnetronice într-un astfel de mod, încât presiunea gazului de lucru era joasă (aproximativ, 2 Pa (15 mTorr)) în decurs de 50% din timpul de precipitare și înaltă (spre exemplu, 4 Pa (30 mTorr)) în restul timpului, posedă o capacitate inițial înaltă de a elimina ioni de metal cu o perioadă îndelungată ulterioară de eliminare lentă. Acest tip de înveliș extrem de eficient pentru astfel de dispozitive, ca cateterele urinare, pentru care este necesară eliminarea inițială rapidă pentru atingerea concentrației antimicrobiene momentane cu o intensitate de eliminare ulterioară joasă, care permite de a menține concentrația ionilor de metal în decurs de câteva săptămâni.

Temperatura suportului care se menține în timpul precipitării din faza de vaporii nu trebuie să fie atât de joasă, încât să poată avea loc arderea și recristalizarea pe măsură ce materialul se încălzește până la temperatura de cameră sau până la temperatura la care se utilizează confecția (spre exemplu, temperatura corpului). Această valoare ΔT , adică diferența dintre temperatura suportului în timpul precipitării și temperatura minimal posibilă de utilizare a confecției, va varia de la metal la metal. Pentru metalele cele mai preferabile Ag și Au temperatura preferabilă a suportului de preferință constituie de la -20 până la 200°C, cel mai preferabil - de la -10 până la 100°C.

Neordonarea atomică în corespundere cu invenția prezentă poate fi realizată pe calea fabricării materialului compozițional, adică a materialului ce conține unul sau câteva materiale antimicrobiene în matricea metalică care include atomi sau molecule diferite de cele ale metalului antimicrobian.

Procedul de preparare a materialului compozițional, propus de noi, constă în precipitarea concomitentă sau succesivă a metalului (metalelor) antimicrobian împreună cu metalele biocompatibile, selectate din Ta, Ti, Ni, Zn, Y, Hf, Mo, Si, Al, și aliajul metalelor indicate sau alt element metalic, de regulă, cu alt metal de tranziție. Metalele inerte indicate au o rază ionică diferită de cea a metalului antimicrobian, ceea ce duce la neordonarea atomică în procesul de precipitare. Aliajele de tip similar de asemenea pot fi folosite pentru micșorarea difuziei și, astfel, la stabilizarea neordonării structurale. De preferință, se utilizează dispozitivul pentru precipitarea peliculelor cu multe ținte pentru amplasarea fiecăruia din metalele antimicrobiene și inerte. În cazul în care straturile se depun succesiv, peliculele metalului (metalelor) inert trebuie să fie compacte, spre exemplu să reprezinte insulițe în matricea metalului antimicrobian. Raportul final al metalului antimicrobian față de metalul inert trebuie să fie mai mare decât 0,2. Metalele inerte cele mai preferabile sunt Ti, Ta, Zn și Nb. Poate fi format învelișul antimicrobian din oxizi, carburi, nitruri, sulfuri, boruri, halogenuri ale unui metal sau unei cantități mari de metale antimicrobiene și/sau ale unuia sau unei cantități mai mari de metale inerte în scopul realizării neordonării atomice dezirabile.

Alt material compozițional care se include în volumul revendicărilor conform invenției prezente se obține prin coprecipitarea reactivă sau precipitarea succesivă în pelicula subțire a metalului antimicrobian a substanței ce a reacționat, utilizând metoda precipitării fizice din faza de vaporii. Substanțele ce au reacționat sunt oxidul, nitrura, carbura, borura, sulfura, hidrura, halogenura metalului antimicrobian și/sau inert, care se formează *in situ* pe calea injectării reagenților corespunzători sau gazelor, ce le conțin (spre exemplu, aer, oxigen, apă, azot, hidrogen, bor, sulf, halogeni) în camera de precipitare. Atomii sau moleculele gazelor indicate pot fi de asemenea absorbiți sau captați de pelicula metalică cu formarea neordonării atomice. Substanța ce a reacționat poate fi introdusă continuu în procesul de precipitare pentru precipitarea concomitentă sau ea poate fi adăugată în porțiuni, asigurând o precipitare succesivă.

MD 1728 C2 2001.09.30

9

Raportul final al metalului (metalelor) antimicrobian față de produsul de interacțiune trebuie să fie mai mare decât 0,2. Aerul, oxigenul, azotul și hidrogenul sunt cei mai preferabili reagenți.

Metodele de precipitare a materialelor compoziționale indicate mai sus pot fi utilizate în comun sau separat de regimurile cu temperatură joasă ale suportului, presiunea înaltă a gazului de lucru și unghiurile mici ale fluxului de substanță, care au fost examinate anterior. Unul sau câteva din regimurile indicate sunt preferabile pentru păstrarea și majorarea gradului de neordonare atomică, creată înveliș.

Ar putea fi util ca înainte de precipitarea învelișului antimicrobian conform invenției prezente să se depună pe dispozitiv un strat care ameliorează adeziunea, după cum este cunoscut din domeniul tehnicii. Spre exemplu, pentru dispozitivele din latex poate fi precipitat anterior un strat de Ti, Ta sau Nb în scopul ameliorării adeziunii la precipitarea ulterioară a învelișului antimicrobian.

Pulberi antimicrobiene

Pulberile antimicrobiene, inclusiv pulberile nanocristaline și pulberile fabricate din solzi solidificați rapid sau din foaie de metal pot fi obținute cu neordonare atomică care mărește solubilitatea. Pulberile în formă de metale pure, aliaje, ale metalelor sau compușilor, astfel ca oxizii sau sărurile metalelor pot fi supuse prelucrării mecanice și presării în scopul introducerii neordonării atomice. Această neordonare mecanică introdusă este dirijată cu ajutorul regimurilor de temperaturi joase (adică temperaturi mai mici decât temperatura de recrystalizare a substanței) pentru a nu avea loc arderea și recrystalizarea. Temperatura variază în funcție de metal și crește cu mărirea conținutului de adaos aliat sau impurități.

Pulberile antimicrobiene, obținute conform invenției prezente, pot fi utilizate în diverse forme, spre exemplu, în formă de creme pentru aplicare locală, vopsele sau substanțe de adeziune. Totodată pulberile pot fi incluse în componența polimerilor, ceramicii sau matricei metalice, care se utilizează în materialele pentru fabricarea dispozitivelor medicale sau învelișurilor pentru aceste dispozitive.

Rezultatul. Datorită introducerii neordonării atomice se asigură modificarea materialului metalic și procedeele de obținere a lui. Astfel de materiale au eliminarea ridicată a diversității metalelor inițiale. În cazul în care metalul este antimicrobian, eliminarea ridicată asigură efectul antimicrobian, descris în cerere. Pentru ilustrarea efectului ridicat antimicrobian sunt prezentate rezultatele de comparare cu argint obișnuit cristalin reglementat. Materialele conform invenției, formate prin caracterul nereglementat, se deosebesc de materialele obișnuite cristalice reglementate, de exemplu - metalele straturilor sau învelișurilor metalice, obținute prin metode obișnuite fizice de depunere din faza de vapori. Materialele conform invenției, de asemenea se deosebesc de materialele amorfe, care sunt necristalice conform definiției.

Invenția se explică în continuare prin exemple, însă nu se limitează cu acestea.

Exemplul 1

Suprafața materialului medicinal pentru sutură cu dimensiunea 2/0 din șnur de poliester se acoperă prin metoda pulverizării magnetronice a țintei din aliajul Ag-Cu, utilizând presiunea de lucru a argonului 0,9 Pa (7 mTorr) sau 4 Pa (30 mTorr) la puterea de 0,5 kW și raportul T/T_m mai mic de 0,5 și se obține un strat cu grosimea 0,45 μm.

Acțiunea antimicrobiană a învelișurilor se determină cu ajutorul testului de măsurare a sectorului de suprimare. Mediul nutritiv principal Eagle (PSI), care conține sărurile Eagle și L-glutamina, este modificat înainte de introducerea în cutii Petri cu ajutorul zerului de vacă (10%) și agarului de 1,5%. Agarul în cutiile Petri înainte de inocularea gazonului de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 se lasă să se usuce la suprafață. Materialul se prepară din Bactrol Discs ("Difco") prin dizolvare în corespundere cu instrucțiunile producătorului. Imediat după inoculare materialul sau învelișul se introduce pe suprafața agarului. Cutiile se introduc pentru 24 ore într-un incubator cu temperatura de 37°C. După expirarea perioadei de incubare se măsoară sectorul de suprimare și se calculează zona corectată de suprimare = sectorul de suprimare – diametrul materialului testat în contact cu agarul.

Ca rezultat al experienței efectuate nu au fost observate sectoare de suprimare la materialul pentru sutură neacoperit, sectorul de suprimare mai mic de 0,5 mm în jurul materialului pentru sutură acoperit la presiunea de 0,9 Pa (7 mTorr) și sectorul de suprimare 13 mm în jurul materialului pentru sutură acoperit la presiunea 4 Pa (30 mTorr). Evident, că materialul pentru sutură acoperit în corespundere cu procedeul conform invenției prezente manifestă o acțiune antimicrobiană mult mai clar pronunțată și mai esențială.

Exemplul 2

Exemplul prezent este inclus pentru ilustrarea structurilor de suprafață, care se formează în cazul când argintul metalic se precipită pe suporturile de siliciu pe instalația de pulverizare magnetronică cu diferite presiuni ale gazului de lucru și sub diferite unghiuri de depunere (adică unghiurile de mișcare a atomilor pulverizați și a suportului). Celelalte condiții sunt următoarele: viteza de precipitare 200 Å/min, raportul dintre temperatura suportului (plăci de siliciu) și temperatura de topire a argintului (1234 K) - T/T_m constituie mai puțin de 0,3; se folosește presiunea argonului 0,9 Pa (7 mTorr) (presiunea normală de lucru la depunerea învelișului metalelor) și 4 Pa (30 mTorr), unghiul de depunere pentru fiecare regim de presiune constituie 90° și 10°. Grosimea învelișurilor constituie 0,5 μm.

Suprafețele obținute se studiază prin metoda microscopiei electronice de scanare (MES). La creșterea presiunii argonului de la 0,9 Pa (7 mTorr) până la 4 Pa (30 mTorr) dimensiunea granulelor se micșorează și crește considerabil

MD 1728 C2 2001.09.30

10

volumul internodurilor. La micșorarea unghiului de depunere dimensiunea granulelor scade și hotarele dintre granule devin mult mai evidente. La presiunea argonului 0,9 Pa (7 mTorr) și unghiul de depunere 10° apar cavități între granule. Unghiul de depunere manifestă o acțiune mai mare asupra microreliefului suprafeței în cazul când presiunea gazului crește până la 4 Pa (30 mTorr). La 90° dimensiunea granulelor variază de la 60 până la 150 nm și multe granule sunt separate de cavități internodale care ating 15...30 nm în lățime. Când unghiul de depunere se micșorează până la 50°, dimensiunea granulelor se micșorează până la 30...90 nm, iar volumul cavităților crește considerabil. La 10° dimensiunea granulelor se micșorează până la 10...60 nm, iar volumul cavității crește din nou.

Schimbările morfologiei și microreliefului suprafeței, observate în intervalul nanometric, vorbesc despre neordonarea atomică a argintului metalic. Cu toate că aceasta poate fi nu unica cauză, solicitantul presupune că neordonarea atomică indicată este o urmare a creșterii tensiunilor interne și asperității suprafeței care apare din cauza necorespunderii dimensiunilor atomilor. Solicitantul presupune că creșterea activității chimice provoacă majorarea gradului de solubilitate a învelișurilor la contactul cu electrolitul, de exemplu cu lichidul, ce se conține în organism.

Activitatea antimicrobiană a învelișurilor este apreciată prin testul de măsurare a sectoarelor de suprimare, expus în Exemplul 1. Fiecare înveliș, ce conține suport de siliciu, se instalează pe o placă individuală. Rezultatele se compară cu sectoarele de suprimare, obținute în cazurile, când au fost testate plăci de argint compacte (adică care conțineau mai mult de 99% de argint), sârmuliță sau membrană. Rezultatele obținute sunt reprezentate în tabelul 1. Din datele expuse urmează că dispozitivele din argint pur și învelișurile de argint, depuse la presiunea 0,9 Pa (7 mTorr), nu manifestă careva acțiune biologică. Însă învelișurile depuse la presiuni ale gazului de lucru mai mari decât cele normale, 4 Pa (30 mTorr), demonstrează acțiune antimicrobiană, despre care vorbesc sectoarele considerabile ale suprafeței de suprimare în jurul discurilor. Micșorarea unghiului de depunere manifestă cea mai mare acțiune asupra activității antimicrobiene, în comparație cu presiunile mari ale gazului.

Tabelul 1

Mostra	Conținutul argintului, %	Unghiul de depunere, °	Presiunea gazului de lucru, Pa	Zonele corectate de suprimare, mm
Foi forjate de argint	99	—	—	<0,5
Sârmuliță de argint (0,0045)	99	—	—	<0,5
Membrană turnată de argint	99	—	—	<0,5
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	normal (90)	0,9 (7 mTorr)	<0,5
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	50	0,9 (7 mTorr)	<0,5
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	10	0,9 (7 mTorr)	<0,5
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	normal (90)	4 (30 mTorr)	6,3
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	50	4 (30 mTorr)	10
Peliculă subțire metalizată de Ag	99	10	4 (30 mTorr)	10

Exemplul 3

Plăcile de siliciu se acoperă prin metoda pulverizării magnetronice a aliajului de Ag și Cu (80:20) cu unghiul normal de depunere și presiunea gazului 0,9 Pa (7 mTorr) și 4 Pa (30 mTorr), iar celelalte regimuri sunt identice cu cele expuse în Exemplul 2. Ca și în Exemplul 2, la studierea învelișurilor prin metoda MES se va observa că învelișurile, formate la presiuni mai mari ale gazului de lucru, au dimensiunile granulelor mai mici și dimensiunile cavităților mai mari, în comparație cu învelișurile, depuse la presiuni mai mici ale gazului de lucru.

Învelișurile obținute analogic din aliajul de Ag/Cu 50:50 se cercetează cu privire la activitatea antimicrobiană, folosind testul de măsurare a sectoarelor de suprimare expus în Exemplul 1. Rezultatele obținute au fost reprezentate în Tabelul 2. Învelișurile, precipitate la presiunea joasă a gazului de lucru (0,9 Pa (7 mTorr)) demonstrează sectoare minime de suprimare, în timp ce învelișurile, depuse la presiune înaltă a gazului de lucru (4 Pa (30 mTorr)) provoacă formarea unor sectoare de suprimare considerabil mai mari, ceea ce vorbește despre activitatea lor antimicrobiană.

Tabelul 2

Acțiunea antimicrobiană a diferitelor aliaje depuse de argint-cupru, determinată față de *Staphylococcus aureus*

MD 1728 C2 2001.09.30

11

Mostra	Conținutul de argint, %	Unghiul de depunere, °	Presiunea gazului de lucru, Pa	Zonele corectate de suprimare, mm
1	50	normal (90)	0,9 (7,0 mTorr)	<0,5
2	50	normal (90)	4 (30 mTorr)	6
3	50	10	4 (30 mTorr)	19

Exemplul 4

Învelișul conform invenției prezente a fost cercetat în scopul determinării concentrației ionilor de argint, eliminați cu timpul în soluție. Discurile de siliciu cu dimensiunile de 1 cm² se acoperă cu argint, după cum este descris în Exemplul 2, la presiunea de 0,9 Pa (7 mTorr) și 4 Pa (30 mTorr) și unghiul normal de precipitare până la grosimea de 5000 Å. Utilizând această metodă, expusă în publicația Nickol et al., Eur. J. Clin. Microbiol., 1985, Vol. 4(2), p. 213-218, se obține urina sintetică sterilă, care se toarnă în eprubete (3,5 ml). Discurile acoperite se introduc în fiecare eprubetă și se mențin în termostat diferite perioade de timp la temperatura de 37°. În intervale diferite de timp discurile se scot și se determină conținutul de argint în probele filtrate de urină, folosind metoda analizei de activare neutrionică.

Rezultatele obținute sunt expuse în Tabelul 3. În tabel sunt indicate cantitățile relative de argint, care se elimină după o perioadă de timp din învelișurile precipitate pe discuri la presiunea de 0,9 Pa (7 mTorr) și 4 Pa (30 mTorr).

Învelișurile depuse la presiuni mari sunt mai solubile decât învelișurile depuse la presiuni mici. Trebuie menționat că testul indicat este static. Astfel, cu timpul se acumulează cantități mari de argint, care sunt imposibile în lichidele ce se conțin în organism și care se află în circuit permanent.

Tabelul 3

Dependența concentrației argintului în urina sintetică de timpul de expunere
Concentrația argintului în mkg/ml

Timpul de expunere (zile)	Presiunea de lucru a argonului 0,9 Pa (7 mTorr)	Presiunea de lucru a argonului 40 Pa (30 mTorr)
0	nu se determină	nu se determină
1	0,89	1,94
3	1,89	2,36
10	8,14	23,06

Remarcă: peliculele se depun la unghiul normal de precipitare. "Nu se determină" semnifică <0,46 μg/ml.

Exemplul 5

Acest exemplu este inclus în calitate de ilustrare a învelișurilor conform invenției, obținute din alt metal nobil, Pd. Învelișurile se formează pe plăcile de siliciu după cum este indicat în Exemplul 2 până la grosimea de 5000 Å la presiunea gazului de lucru 0,9 Pa (7 mTorr) și 4 Pa (30 mTorr) și unghiurile de precipitare 90...10°.

Activitatea discurilor acoperite se apreciază cu ajutorul testului după sectoarele de suprimare, expuse în Exemplul 1. Discurile acoperite se introduc cu partea acoperită astfel încât pe ele să se poată forma un strat de agar cu grosimea de 1 mm. Mediul nutritiv se lasă să se răcească, suprafața se usucă și pe ea se repartizează gazonul de bacterii. Mostrele se incubează la temperatura de 37°C în decurs de 24 ore, apoi se apreciază vizual cantitatea culturilor.

Rezultatele obținute sunt expuse în tabelul 4. La presiuni mari ale gazului de lucru activitatea biologică a învelișurilor a fost cu mult mai înaltă decât activitatea biologică a învelișurilor precipitate la presiune mică.

Variația (micșorarea) unghiului de depunere ameliorează acțiunea antimicrobiană a învelișului într-o măsură mai mare la presiunea joasă a gazului decât la presiunea înaltă a gazului.

Tabelul 4

Controlul superficial asupra *Staphylococcus aureus* cu ajutorul paladiului metalic depus

Mostra	Presiunea de precipitare Pa (mTorr)	Unghiul de precipitare, °	Controlul antimicrobian
--------	-------------------------------------	---------------------------	-------------------------

MD 1728 C2 2001.09.30

12

1	0,9 (7)	90 (direcție normală)	Mai mult de 90% din suprafață sunt acoperite cu cultura bacteriană
2	0,9 (7)	10 (direcție pe tangentă)	20...40% din suprafață sunt acoperite cu cultura bacteriană
3	4 (30)	90 (direcție normală)	Mai puțin de 10% din suprafață sunt acoperite cu cultura bacteriană

Exemplul 6

Acest exemplu se descrie pentru a explica influența temperaturii la precipitarea argintului asupra activității antimicrobiene a învelișului. Argintul metalic se precipită pe sectoarele cateterului - balonului lui Foley cu dimensiunea 2,5 cm la instalația de pulverizare magnetronică. Condițiile de precipitare sunt următoarele: viteza de precipitare 200 A/min; presiunea de lucru a argonului 4 Pa (30 mTorr); raportul temperaturii suportului față de temperatura de topire a învelișului din argint metalic T/T_m constituie 0,30 sau 0,38. Unghiul de depunere în cazul dat variază, deoarece suportul este rotund și cu asperități. Așadar, unghiul de depunere variază pe circumferință și într-o măsură mai mică pe părțile laterală și verticală ale multiplelor suprafețe ale reliefului. Acțiunea antimicrobiană se apreciază cu ajutorul testului după sectoarele de suprimare, după cum este descris în Exemplul 1.

Rezultatele sunt reprezentate în formă de zone corectate de suprimare 0,5 mm și 16 mm în jurul tuburilor, acoperite la valorile T/T_m egale cu 0,38 și 0,30, corespunzător. Sectoarele cateterului-balonului lui Foley, acoperite la valori mai mici ale T/T_m , posedă o eficacitate mai mare decât sectoarele, acoperite la valori mai mari ale T/T_m .

Exemplul 7

În exemplul dat se descrie, în calitate de demonstrare a învelișului antimicrobian, obținut prin pulverizare magnetronică la curent continuu, un model de cateter, care se află în realizare.

Cateterul-balon al lui Foley, acoperit cu teflon, se acoperă cu argint de puritatea 99,99% prin metoda pulverizării magnetronice la curent continuu în condițiile indicate în Tabelul 5.

În calitate de gaze de lucru se folosesc argonul comercial și amestecul 99/1% pond. argon/oxigen.

Acțiunea antimicrobiană este apreciată cu ajutorul testului după sectoarele de suprimare.

În cutiile Petri se repartizează agar al firmei "Mueller Hinton". Se lasă probele de agar să se usuce la suprafață și se inoculează gazonul de *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Materialul de însămânțare se prepară din Bactrol Discs ("Difco", statul Massachusetts) prin dizolvare în corespundere cu instrucțiunile producătorului. Imediat după inoculare materialul cu înveliș se plasează pe suprafața agarului. Cutiile se introduc pentru 24 ore în incubator la temperatura de 37°C. După finisarea perioadei de incubație se măsoară sectorul de suprimare și se calculează zona corectată de suprimare (zona corectată de suprimare = sectorul de suprimare - diametrul materialului cercetat în contact cu agarul).

Ca rezultat al experiențelor efectuate n-au fost observate sectoare de suprimare la mostrele neacoperite și zone de suprimare corectate mai mici de 1 mm pentru cateterele acoperite în argon la presiunea gazului de lucru 0,7 Pa (5 mTorr). Pentru cateterele acoperite în 99/1% pond. argon/oxigen cu presiunea gazului de lucru 5,3 Pa (40 mTorr) zona corectată de suprimare constituie 11 mm. Analiza Roentgen de fază indică că învelișurile precipitate din mediul gazos ce conține 1% oxigen reprezintă o peliculă cristalină de argint. Evident, că o astfel de structură ameliorează acțiunea antimicrobiană a cateterelor acoperite.

Tabelul 5

Regimurile pulverizării magnetronice la curent continuu, utilizate pentru depunerea învelișurilor antimicrobiene

Mostrele, care se depun în Ar	Mostrele, care se depun în 99% Ar/O ₂
Puterea 0,1 kW Presiunea argonului: 0,7 Pa (5 mTorr) Temperatura inițială: 20°C Distanța catod/anod: 40 mm Grosimea învelișului: 2500 Å	Puterea 0,5 kW Presiunea Ar/O ₂ : 5,3 Pa (40 mTorr) Temperatura inițială: 20°C Distanța catod/anod: 100 mm Grosimea învelișului: 3000 Å

Exemplul 8

În acest exemplu se examinează învelișurile de argint, care se depun prin evaporare cu arc electric, evaporare cu difuzie gazoasă (precipitare sub presiune) și evaporare reactivă cu arc electric. Precipitarea argintului cu puritatea 99,99% se efectuează pe suportul din siliciu sau oxid de aluminiu cu temperatura inițială a suporturilor aproximativ 21°C.

Deplasarea (devierea): -10 V

curentul: 20 A- oră

unghiul de depunere: 90°

MD 1728 C2 2001.09.30

13

Presiunea gazului de lucru: 0,001 Pa (0,001 mTorr) (evaporarea cu arc electric); 3,5 Pa (26 mTorr) Ar/H₂ 96:4 (evaporarea cu difuzie gazoasă); 3,5 Pa (26 mTorr) O₂ (evaporarea reactivă).

Zonele de suprimare corectate nu se observă pentru plăcile acoperite în vid (prin evaporare cu arc electric). Precipitarea sub presiune în atmosferă de gaz de lucru, care conține argon și 4% de hidrogen, permite de a obține probe, sectorul de suprimare al cărora constituie 6 mm, în timp ce tratarea în atmosferă de oxigen pur (evaporarea reactivă) permite de a obține probe cu sectorul de suprimare 8 mm. Grosimea peliculelor constituie circa 4000 Å.

Rezultatele obținute indică că prezența gazelor, astfel ca hidrogenul și/sau oxigenul, în atmosfera de lucru la evaporarea cu arc electric ameliorează eficacitatea antimicrobiană a învelișurilor.

Exemplul 9

Exemplul dat ilustrează acțiunea antimicrobiană a materialului compozițional.

Prin metoda pulverizării magnetronice de frecvență înaltă se depun un șir de învelișuri de oxid de zinc. Învelișurile de oxid de zinc nu indică sectoarele de suprimare.

Prin evaporarea succesivă a argintului și oxidului de zinc în raport de 75/25% pond. în condițiile, indicate mai sus, se depun straturi de argint și ZnO până la grosimea totală de 300 Å. Peliculele nu provoacă sectoare de suprimare dacă grosimea oxidului de zinc constituie aproximativ 100 Å. Însă peliculele, constituite din insulițe de straturi foarte subțiri de oxid de zinc, inclusiv până la discontinuități (cu grosimea nu mai mică de 50 Å) în matricea argintului (adică pelicule compoziționale) au sectorul de suprimare de 8 mm.

Condițiile de precipitare a ZnO: gazul de lucru - argon, presiunea gazului de lucru - 4 Pa (30 mTorr), distanța catod-anod - 40 mm, temperatura inițială a suportului - 21°C, puterea de alimentare - magnetronică de frecvență înaltă, 0,5 kW.

Condițiile de precipitare a Ag: gazul de lucru - argon, presiunea gazului de lucru - 4 Pa (30 mTorr), distanța catod-anod - 40 mm, temperatura inițială a suportului - 21°C, puterea de alimentare - magnetronică de curent continuu, 0,1 kW.

Exemplul 10

Exemplul dat explică influența prelucrării reci a pulberilor de argint și aur asupra eficacității lor antimicrobiene la utilizarea testului standard de măsurare a sectoarelor de suprimare. Prelucrarea rece a pulberilor indicate duce la formarea structurilor cu defecte ale suprafeței, care include neordonarea atomică, ce contribuie la eliminarea ionilor și duce la activitatea antimicrobiană. Acțiunea antimicrobiană a structurilor cu defecte poate fi lichidată prin ardere.

Cu pulberea nanocristalină de argint (dimensiunea cristalelor constituie circa 30 nm) se presează o bandă lipicioasă și se efectuează analiza. Sectorul de suprimare, determinat în corespundere cu metodica conform Exemplului 7 constituie 5 mm. Tableta de pulbere nanocristalină de argint cu masa de 0,3 g se presează sub presiunea de 275,700 kPa (40000 funți pe diuim pătrat). În testul asupra activității antimicrobiene tabletele indică zonele de suprimare 9 mm. Pulberea nanocristalină se prelucrează mecanic în moara cu bile în decurs de 30 s. Pulberea obținută este testată asupra activității antimicrobiene, atât presărând-o pe o bandă lipicioasă și instalând pe ea placa, cât și presând pulberea în tabletă în condițiile indicate mai sus și instalând tableta pe placă. Sectoarele de suprimare constituie corespunzător 7 și 11 mm. Tableta obținută din pulbere, supusă prelucrării, se arde la temperatura de 500°C în decurs de o oră. Tableta după ardere indică un sector de suprimare egal cu 3 mm.

Rezultatele obținute indică că pulberile nanocristaline de argint, care posedă ele însele un efect antimicrobian mic, își ameliorează acțiunea lor antimicrobiană după crearea neordonării atomice pe calea prelucrării mecanice în moara cu bile sau pe calea presării în tabletă. Acțiunea antimicrobiană scade considerabil după ardere la temperatura de 500°C. Așadar, în procesul prelucrării mecanice sau în urma ei trebuie evitate astfel de regimuri ca temperatura înaltă care contribuie la difuzie. Regimurile reci ale prelucrării mecanice sunt preferabile pentru limitarea difuziei, spre exemplu, prelucrarea la temperatura de cameră prin mărunțire sau măcinare în azot lichid.

În mod analogic se testează pulberea de argint cu dimensiunea particulelor 1 μm. Pulberea de argint se presează pe banda lipicioasă și se efectuează analiza după dimensiunile sectoarelor de suprimare. Ultimele nu se observă. Pulberea se prelucrează în decurs de 30 s în moara cu bile și se presează pe bandă lipicioasă. Pulberea de pe bandă demonstrează un sector de suprimare de 6 mm. Când pulberea de argint (inițială sau supusă prelucrării mecanice în moara cu bile) se presează într-o tabletă cu masa de 0,3 g sub presiunea de 275,700 kPa (40000 funți pe diuim) se observă sectoare de suprimare de 5 și 6 mm, corespunzător. Tableta obținută din pulberea supusă prelucrării în moara cu bile și arsă la temperatura de 500°C în decurs de 1 oră indică o activitate considerabil mai mică. Inițial ea posedă o oarecare activitate (sectorul de suprimare de 4,5 mm), însă după aceasta tableta se testează din nou, sectorul de suprimare nu se mai observă. Tableta de control, care nu se supune arderii, continuă să formeze sectoare de suprimare mai mari de 4 mm după 14 experiențe repetate. Aceasta indică asupra faptului că stadiul de ardere după prelucrarea mecanică reduce capacitatea pulberilor de a elimina particule de argint în decurs de o perioadă îndelungată de timp.

Aurul nanocristalin (dimensiunea cristalelor constituie 20 nm) în formă de pulbere se testează asupra activității antimicrobiene presărând pe banda lipicioasă și efectuând testul după dimensiunea sectorului de suprimare. Sectorul de suprimare nu se observă. Pulberea de aur se presează într-o tabletă cu masa de 0,2 g sub presiunea de 275,700 kPa

MD 1728 C2 2001.09.30

14

(40000 funți pe diuim). Se observă un sector de suprimare cu dimensiunea 10 mm. În urma arderii tebletei în vid la temperatura de 500°C în decurs de o oră sectorul de suprimare devine egal cu 0 mm.

5 Rezultatele indică că solubilitatea, prin urmare, și eficacitatea antimicrobiană a pulberilor de aur pot fi ameliorate în procesul de presare a materialului nanocristalin în tabletă. Activitatea antimicrobiană se lichidează prin ardere. Preferabilă este prelucrarea la rece.

Alte pulberi de aur, inclusiv pulberile cu dimensiunile particulelor 2...5 μm nu manifestă acțiune antimicrobiană în condițiile indicate mai sus. Solicitantul presupune că dimensiunea mică a granulelor pulberilor nanocristaline de aur este un factor important, care, în combinație cu prelucrarea mecanică, provoacă acțiunea antimicrobiană necesară.

Exemplul 11

10 Acest exemplu se prezintă în calitate de ilustrare a învelișurilor compoziționale antimicrobiene, depuse prin metoda pulverizării reactive (alt exemplu de pelicule compoziționale). În exemplul 7 este descris că învelișul antimicrobian din argint poate fi obținut prin pulverizarea în atmosfera de lucru a argonului care conține 1% de oxigen (0,5 kW, 5,3 Pa (40 mTorr), distanța anod/catod 100 mm, la 20°C sectorul de suprimare observat - 11 mm).

15 În cazul când pentru depunerea învelișului antimicrobian în condițiile expuse mai jos în calitate de gaz de lucru se folosește argonul, care conține 20% de oxigen, se obțin sectoarele de suprimare de la 6 până la 12 mm, indicate în tabelul 6. Deci menținerea mediului reactant în procesul precipitării în vid permite de a obține învelișuri antimicrobiene într-un interval larg de regimuri de precipitare.

20

Tabelul 6

Condițiile precipitării	
Ținta	99,99% Ag
Gazul de lucru	80/20% pond. Ar/O ₂
Presiunea gazului de lucru	0,3...6,7 Pa (2,5...50 mTorr)
Puterea	0,1...2,5 kW
Temperatura suportului	-5...20°C
Distanța catod-anod	40...100 mm
Presiunea de bază	mai puțin de 5·10 ⁻⁴ Pa (4·10 ⁻⁶ Torr)

Exemplul 12

25 Exemplul dat demonstrează că învelișurile conform invenției prezente posedă acțiune antimicrobiană față de un spectru larg de bacterii.

Probe de bacterii incluse în 18 familii și 55 specii, cu numărul total de 171, au fost furnizate de Provincial Laboratory of Public Health din Alberta de Nord.

30 Aceste probe au fost rapid congelate în lapte smântânit de 20% și se păstrează la -70°C în decurs de câteva luni până la câțiva ani. Organisme pretențioase care cu greu se dezvoltă în condițiile standard ale testului asupra sensibilității lui Kirby-Bayer nu se utilizează. Din fiecare probă congelată se ia o alicvotă cu ajutorul unui tampon de vată sterilă și se aplică pe o placă de agar cu sânge. Plăcile se introduc pe noapte în incubator la temperatura de 35°C. În dimineața următoare coloniile izolate se transferă pe plăci proaspete de agar cu sânge și se lasă în incubator pe noapte la temperatura de 35°C. În ziua următoare organismele se supun testării asupra sensibilității după metoda lui Kirby-Bayer, după cum este descris mai jos.

35 Se iau 4...5 colonii (mai multe, dacă coloniile sunt mici) ale unui tip morfologic de fiecare subcultură și se trec în eprubete individuale care conțin aproximativ 5 ml de bulion triptic de soia. Bulioanele se mențin în incubator la 35°C 2...3 ore. În acest interval de timp tulburarea majorității probelor ale culturii în bulion sau se egalează sau depășește valoarea pentru standard 0,5 MacFarlanzi. Probele cele mai tulburate se diluează cu soluție salină sterilă și se obține tulburarea comparabilă vizibil cu tulburarea standardului. Pentru facilitarea aprecierii vizuale eprubetele se examinează

40 pe fundal alb cu linie albă de contrast.
O mică cantitate de probe (*Staphylococcus* și *Corynebacterium*) se dezvoltă slab în bulionul triptic. Gradul de tulburare a acestor bulioane după incubare este mai mic decât al standardului 0,5 MacFarlanzi. Coloniile suplimentare de la subculturile de pe plăcile agarului cu sânge se inoculează în aceste eprubete pentru majorarea gradului de tulburare aproximativ până la valoarea standardului.

45 În 15 min după verificarea gradului de tulburare a suspensiei de bacterii în fiecare suspensie se scufundă un tampon de vată. Surplusul de lichid se înlătură prin rotirea tamponului pe marginea eprubetei. Materialul de însămânțare se aplică pe placa de agar a firmei "Mueller Hinton" (MH) trasând drept pe toată suprafața agarului în trei direcții. Pe fiecare placă MH se așază plăcile pătrate de siliciu acoperite cu argint de dimensiunea 1x1 și se lasă în incubator pe

MD 1728 C2 2001.09.30

15

noapte la temperatura de 35°C. Învelișurile se depun prin pulverizare în următoarele condiții, care conform datelor analizei Roentgen de fază aduc la formarea peliculei compoziționale de argint/oxid de argint:

Ținta	99,99% Ag
Gazul de lucru	Ar/O ₂ 80/20
Presiunea gazului de lucru	5,3 Pa (40 mTorr)
Puterea	0,1 kW
Temperatura de precipitare	20° C
Presiunea de bază	2,7·10 ⁻⁴ Pa (2·10 ⁻⁶ Torr)
Distanța catod/anod	40 mm

Pentru estimarea plăcilor de agar MH din Provincial Laboratory se obțin culturi ale microorganismelor de control pe agar cu sange care includ: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Escherichia coli* ATCC 25922 și *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Culturile sunt supuse aceleiași tratări, ca și probele microorganismelor testate, cu excepția faptului că pe gazoanele bacteriene pe agarul MH în locul plăcilor acoperite cu argint se plasează discurile standard cu antibiotic. Testurile cu organisme sus-numite indică că agarul MH este potrivit pentru efectuarea testului standard de determinare a sectorului de suprimare.

În 16...18 ore după incubajie la 35°C se măsoară cu precizia până la 1 mm sectorul de suprimare în jurul plăcilor acoperite cu argint sau discurilor cu antibiotic. Zonele corectate se determină, luând diferența între valoarea sectorului întreg și dimensiunea plăcii (1 cm). Unele rezultate, obținute la determinarea zonelor de suprimare, sunt expuse în tabelul 7.

Tabelul 7

Sensibilitatea unui cerc larg de microorganisme față de plăcile acoperite cu argint

Microorganismul	Sursa	Zona corectată de suprimare (mm)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> RC-455	sangele	10
<i>Bacillus lichoniformis</i> R-2138	fluierul	6
<i>Corynebacterium sp.</i> R-594	picioarul	10
<i>Listeria monocytogenes</i> R-590	sangele	5
<i>Enterococcus faecalis</i> R-113	osul	5
<i>Streptococcus bovis</i> SR-62	sangele	10
<i>Escherichia coli</i> R-1878	urina	11
<i>Klebsiella Ozoneal</i> R-308/90	cavitatea	10
<i>Enterobacter cloacae</i> R-1682	abdominală	8
<i>Proteus vulgaris</i> 3781	urina	4
<i>Providencia stuartii</i> U-3179	urina	8
<i>Citrobacter freundii</i> U-3122/90	urina	7
<i>Salmonella typhimurium</i> ER-1154	urina	6
<i>Serratia marcescens</i> R-850	flegma	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> U-3027	urina	10
<i>Xanthomonas maltophilia</i> 90-10B	necunoscută	9
<i>Aeromonas caviai</i> R-1211	plaga	5
<i>Branthamella catarrhalis</i> R-2681	necunoscută	12

Exemplul 13

Exemplul dat explică utilizarea tantalului în calitate de substrat, care ameliorează adeziunea, pentru învelișuri conform invenției prezente. Tantalul este un material bine cunoscut, care în formă de strat intermediar ameliorează adeziunea peliculelor subțiri la suporturi. În exemplul dat mostrele testate, inclusiv mostrele din oțel inoxidabil (316) (1 cm × 1 cm) și siliciu (1,7 cm × 0,9 cm), precum și bucăți de tuburi din latex (5 cm) se spală în etanol, apoi jumătate din mostrele testate înainte de depunerea stratului antimicrobian de argint se acoperă (prin pulverizare) cu un strat subțire (aproximativ 100 Å) de tantal. Al doilea grup de mostre testate se acoperă doar cu o peliculă antimicrobiană de argint. Regimurile procesului de depunere sunt indicate mai jos. Cu toate că mostrele testate demonstrează o activitate antibacteriană comparabilă, mostrele acoperite cu tantal posedă caracteristici de adeziune mai bune decât mostrele neacoperite. Proprietățile adeziionale se determină prin metoda D 3359-87 elaborată de Societatea Americană pentru testarea materialelor (ASTM), care este metoda standard de determinare a adeziunii.

Condițiile de precipitare

Ținta	99,99% Ta
-------	-----------

MD 1728 C2 2001.09.30

16

Gazul de lucru	99/1% pond. Ar/O ₂
Presiunea gazului de lucru	1,3 Pa (10 mTorr)
Puterea	0,5 kW
Distanța catod/anod	100 mm
Temperatura suportului	20°C
Ținta	99,99% Ag
Gazul de lucru	99/1% pond. Ar/O ₂
Presiunea gazului de lucru	5,3 Pa (40 mTorr)
Puterea	0,5 kW
Distanța catod/anod	100 mm
Temperatura suportului	20°C

Exemplul 14

Pulverizarea magnetronică la curent continuu se utilizează pentru depunerea argintului din ținta cu puritatea 99,99% pe placa din siliciu și oxid de aluminiu în atmosferă de argon comercial umectat în calitate de gaz de lucru. Argonul se umectează, trecându-l prin 2 capacități, care conțin 3 l apă la temperatura de cameră și o capacitate goală, umplută cu vată de sticlă pentru înlăturarea picăturilor de lichid și amplasată la intrarea în camera de pulverizare.

Regimurile de pulverizare și rezultatele efectuării testului standard de măsurare a sectoarelor de suprimare pe mostrele peliculelor de argint precipitate sunt expuse mai jos.

Peliclele de argint care de obicei nu manifestă proprietăți antimicrobiene, la depunere în atmosferă de argon, neumectat cu apă, demonstrează dimensiunile zonelor corectate de suprimare, inclusiv până la 8 mm, dacă la pulverizare în calitate de gaz de lucru se folosește amestecul de vapori de argon/apă.

Tabelul 8

Regimul pulverizării magnetronice la curent continuu a învelișurilor antimicrobiene

Gazul de lucru	Presiunea gazului de lucru, Pa (mTorr)	Puterea, kW	Temperatura suportului, °C	Distanța catod/anod, mm	Zonele de suprimare corectate, mm
Argon comercial	1,3 (10)	0,5	-10	100	0
Argon, trecut prin apă	1,3 (10)	0,5	-10	100	8

Toate publicațiile, menționate în descrierea prezentă, vorbesc despre nivelul specialiștilor care declară invenția prezentă, chiar dacă pentru fiecare publicație a fost special indicat, că ea este citată pentru informație. Termenii și expresiile, folosite în descrierea prezentă, sunt date în scopul explicării, însă nu pentru restricții. La folosirea termenilor și expresiilor autorii n-au urmărit excluderea criteriilor echivalente celor examinate și ilustrate în descriere. Urmează a se subînțelege că volumul revendicărilor conform invenției prezente se limitează doar la revendicările care sunt expuse în continuare.

(57) Revendicări:

1. Material modificat, care conține unul sau câteva metale în formă care se caracterizează printr-o neordonare atomică suficientă, astfel încât materialul indicat, în contact cu un solvent pentru acest material, elimină atomi, ioni, molecule sau clustere, care conține cel puțin un metal cu o viteză mai mare în comparație cu starea lui cristalină normal ordonată.

2. Material conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** metalul este capabil să se elimine în decurs de o perioadă îndelungată de timp.

3. Material conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este în formă de pulbere sau foiță metalică.

4. Material conform revendicării 1, **caracterizat prin aceea că** este sub formă de înveliș.

5. Material conform revendicării 3, **caracterizat prin aceea că** el este prelucrat la rece pentru crearea neordonării atomice.

6. Material conform revendicării 4, **caracterizat prin aceea că** este format prin sedimentare din faza de vapori.

7. Material conform revendicării 6, **caracterizat prin aceea că** este format prin sedimentare fizică din faza de vapori.

8. Material antimicrobian modificat, care conține unul sau câteva metale antimicrobiene în forma, care se caracterizează printr-o neordonare atomică suficientă astfel încât materialul indicat în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă să elimine în electrolitul menționat atomi, ioni, molecule sau clustere de cel puțin ale unui metal antimicrobian în cantitate suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale.

MD 1728 C2 2001.09.30

17

9. Material conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** metalul se selectează din grupul, care include Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi și Zn sau aliajele sau compușii lor.

10. Material conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** metalul reprezintă Ag, Au sau Pd sau aliajul sau compusul unuia sau mai multor metale indicate.

5 11. Material conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** se utilizează în formă de pulbere sau foiță metalică.

12. Material conform revendicării 8, **caracterizat prin aceea că** el se utilizează în formă de înveliș.

13. Material conform revendicării 11 sau 12, **caracterizat prin aceea că** reprezintă o formă cristalină.

10 14. Procedeu de obținere a materialului modificat, care conține unul sau două metale, **caracterizat prin aceea că** se creează neordonare atomică în material în condițiile, care delimitează difuzia, astfel încât în material se menține o neordonare atomică suficientă pentru asigurarea eliminării în solvent a atomilor, ionilor, moleculelor sau clasterelor, cel puțin ale unui metal cu o viteză mai mare în comparație cu starea lui cristalină normal ordonată.

15. Procedeu conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** metalul este capabil să se elimine în decurs de o perioadă îndelungată.

15 16. Procedeu conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** materialul reprezintă pulbere sau foiță a unui sau mai multor metale, iar neordonarea atomică este creată prin prelucrarea pulberii sau foiței metalice la rece.

17. Procedeu conform revendicării 16, **caracterizat prin aceea că** pulberea sau foița metalică se prelucrează la o temperatură mai joasă de temperatura de recristalizare a pulberii sau foiței metalice, pentru păstrarea neordonării atomice.

20 18. Procedeu conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** materialul reprezintă o pulbere nanocristalină.

19. Procedeu conform revendicării 17, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din metalele indicate este metal antimicrobian, iar materialul se obține într-o formă cu neordonare atomică considerabilă, astfel încât atomii, ionii, moleculele sau clasterele metalului antimicrobian se elimină într-o cantitate suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale.

25 20. Procedeu conform revendicării 19, **caracterizat prin aceea că** cel puțin un metal se selectează din grupul care include Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi și Zn sau aliaje sau compusul unuia sau mai multor metale indicate.

21. Procedeu conform revendicării 19, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din metale reprezintă Ag, Au sau Pd sau aliajul sau compusul unuia sau mai multor metale indicate.

30 22. Procedeu conform revendicării 19, **caracterizat prin aceea că** cel puțin un metal reprezintă argint sau un aliaj sau un compus, ce conține argint.

23. Procedeu conform revendicării 14, **caracterizat prin aceea că** materialul este format ca înveliș pe suport prin sedimentare din faza de vapori în condițiile, care delimitează difuzia în procesul de sedimentare și care delimitează recoacerea sau recristalizarea după sedimentare.

35 24. Procedeu conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** materialul se depune prin sedimentare fizică din faza de vapori.

25. Procedeu conform revendicării 24, **caracterizat prin aceea că** materialul reprezintă un înveliș din unul sau câteva metale, depuse pe suport prin evaporare în vid, pulverizare, pulverizare magnetronică sau sedimentare ionică.

40 26. Procedeu conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată astfel încât valoarea raportului temperaturii suportului față de temperatura de topire a metalului sau compusului metalului depus constituie mai puțin de 0,5.

27. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** valoarea raportului constituie mai puțin de 0,3.

28. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată astfel încât valoarea unghiului dintre direcția fluxului substanței și suportul acoperit constituie mai puțin de 75°.

45 29. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin evaporare cu arc electric în prezența presiunii aerului sau gazului de lucru mai mare de 0,001 Pa (0,01 mTorr).

30. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin evaporare cu difuzie gazoasă având presiunea gazului de lucru mai mare de 3 Pa (20 mTorr).

31. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare având presiunea gazului de lucru mai mare de 10 Pa (75 mTorr).

50 32. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare magnetronică având presiunea gazului funcțional mai mare de 1,0 Pa (10 mTorr).

33. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare magnetronică având presiunea gazului funcțional cel puțin de 4 Pa (30 mTorr).

55 34. Procedeu conform revendicării 26, **caracterizat prin aceea că** depunerea este efectuată prin sedimentare ionică având presiunea gazului funcțional mai mare de 30 Pa (200 mTorr).

35. Procedeu conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din metalele indicate este metal antimicrobian, iar materialul se obține într-o formă cu neordonare atomică suficientă, astfel încât atomii, ionii,

MD 1728 C2 2001.09.30

18

moleculele sau clusterele metalului antimicrobian în decurs de o perioadă îndelungată de timp se elimină în cantitate suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale.

36. Procedeu conform revendicărilor 26, 28 sau 32, **caracterizat prin aceea că** cel puțin unul din metalele indicate este metal antimicrobian, iar materialul este obținut într-o formă cu neordonare atomică suficientă, astfel încât atomii, ionii, moleculele sau clusterele metalului antimicrobian în decurs de o perioadă îndelungată de timp se elimină în cantitate suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale.

37. Procedeu conform revendicării 25, **caracterizat prin aceea că** învelișul compozițional este format prin sedimentarea concomitentă, succesivă sau reactivă a primului metal în matricea atomilor sau moleculelor altui material, ce se deosebește de primul metal astfel încât în matrice se creează o neordonare atomică.

38. Procedeu conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material reprezintă atomi sau molecule depuse prin sedimentare reactivă pe matrice din atmosfera gazului funcțional în procesul sedimentării.

39. Procedeu conform revendicării 37, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material reprezintă atomi sau molecule, selectate din oxizi, nitruri, carburi, boruri, sulfuri și halogenuri ale metalului inert biocompatibil.

40. Procedeu de formare a învelișului antimicrobian pe dispozitiv, care se presupune a fi utilizat în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă, ce prevede depunerea pe suprafața dispozitivului pe calea sedimentării din faza de vapori a învelișului, care conține un metal antimicrobian, pentru obținerea unei pelicule subțiri de metal, care se caracterizează printr-o neordonare atomică considerabilă astfel încât învelișul în contact cu electrolitul menționat elimină în electrolitul menționat ioni, atomi, molecule sau clustere de cel puțin ale unui metal antimicrobian în cantitate, suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale îndelungate.

41. Procedeu conform revendicării 40, **caracterizat prin aceea că** acțiunea antimicrobiană este suficientă pentru formarea sectorului de suprimare mai mare de 5 mm.

42. Procedeu conform revendicării 40, **caracterizat prin aceea că** depunerea este efectuată prin sedimentare fizică din faza de vapori, selectată din evaporare în vid, pulverizare, pulverizare magnetronică sau sedimentare ionică, în condițiile care delimitează difuzia în procesul de sedimentare și care delimitează recoacerea sau recristalizarea după sedimentare.

43. Procedeu conform revendicării 42, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată astfel încât valoarea raportului temperaturii suprafeței acoperite față de temperatura de topire a metalului se menține la nivel mai jos de 0,5.

44. Procedeu conform revendicării 43, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată astfel încât valoarea dintre direcția fluxului de substanță și dispozitivul acoperit constituie mai puțin de 75°.

45. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin evaporarea cu arc electric având presiunea aerului sau gazului funcțional mai mare de 0,001 Pa (0,01 mTorr).

46. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin evaporare cu difuzie gazoasă având presiunea gazului funcțional mai mare de 3 Pa (20 mTorr).

47. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare având presiunea gazului funcțional mai mare de 10 Pa (75 mTorr).

48. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare magnetronică având presiunea gazului funcțional mai mare de 1,0 Pa (10 mTorr).

49. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin pulverizare magnetronică având presiunea gazului funcțional cel puțin de 4 Pa (30 mTorr).

50. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este efectuată prin sedimentare ionică având presiunea gazului funcțional mai mare de 30 Pa (200 mTorr).

51. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** metalul se selectează din grupul ce include Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi și Zn sau aliajul lor, sau compusul care conține unul sau câteva din metalele indicate.

52. Procedeu conform revendicărilor 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** metalul reprezintă Ag, Au sau Pd sau aliajul, sau compusul care conține unul sau mai multe din metalele indicate.

53. Dispozitiv medical destinat pentru utilizare în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau de apă, care are pe suprafața sa un înveliș antimicrobian, **caracterizat prin aceea că** dispozitivul este confecționat din material structural, care este practic bioinert, și înveliș antimicrobian pe suprafața dispozitivului, care este format din unul sau câteva metale antimicrobiene și care posedă o neordonare atomică suficientă astfel încât învelișul în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă elimină în electrolitul pe bază de alcool sau apă ioni, atomi, molecule sau clustere de cel puțin ale unui metal antimicrobian în cantitate, suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale îndelungate.

54. Dispozitiv conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că** depunerea este efectuată pe calea precipitării fizice din faza de vapori, selectată din evaporare în vid, pulverizare, pulverizare magnetronică sau sedimentare ionică.

55. Dispozitiv conform revendicării 54, **caracterizat prin aceea că** metalul se selectează din grupul ce include Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Cu, Sb, Bi, Sn și Zn sau aliajul lor, sau compusul lor, ce conține unul sau câteva metale indicate.

MD 1728 C2 2001.09.30

19

56. Dispozitiv conform revendicării 54, **caracterizat prin aceea că** metalul reprezintă Ag, Au sau Pd sau un aliaj, sau un compus, care conține unul sau câteva metale indicate.

57. Material, conform revendicării 7, **caracterizat prin aceea că** învelișul este un înveliș compozițional format cel puțin dintr-un metal ce reprezintă un metal care se va elimina, în matricea care conține atomi sau molecule ale celui alt material al primului metal, totodată atomii sau moleculele celui alt material creează în matrice o neordonare atomică.

58. Material, conform revendicării 57, **caracterizat prin aceea că** celălalt material se selectează din particulele primului metal, care au reacționat sau ale compusului metalului, atomi sau molecule de oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen, absorbite sau captate și ale metalului al doilea.

59. Material, conform revendicării 58, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material se selectează din oxizi, nitruri, hidruri, halogenuri, boruri și carburi ale metalului antimicrobian sau ale celui de-al doilea metal și atomi sau molecule absorbite sau captate, ce conțin oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen.

60. Material, conform revendicării 57, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material reprezintă oxid, nitrură, borură, sulfură, halogenură sau hidrură a unui metal inert, selectat din Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si și Al.

61. Material, conform revendicării 57, **caracterizat prin aceea că** conține oxid de argint, argint metalic și, opțional, atomi sau molecule absorbite sau captate, ce conțin oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf sau halogen.

62. Procedeu conform revendicării 23, **caracterizat prin aceea că** materialul modificat reprezintă un înveliș compozițional, care este obținut prin sedimentare concomitentă, succesivă și reactivă a primului metal în matricea atomilor sau moleculelor a altui material a primului metal, astfel încât în matrice se creează o neordonare atomică.

63. Procedeu conform revendicării 62, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material se selectează din atomi sau molecule ce conțin oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen, absorbite sau captate în matrice din atmosfera gazului funcțional în procesul de sedimentare din faza de vapori.

64. Procedeu conform revendicării 62, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă argint, iar celălalt material este selectat din atomi sau molecule, ce conțin oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen.

65. Procedeu conform revendicării 63, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă un metal antimicrobian, iar celălalt material reprezintă oxid, nitrură, carbură, borură, halogenură, sulfură sau hidrură a unui metal inert, selectat din Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si sau Al.

66. Procedeu conform revendicării 65, **caracterizat prin aceea că** primul metal reprezintă argint, iar celălalt material reprezintă oxid de Ta, Ti sau Nb.

67. Dispozitiv conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că** învelișul reprezintă un înveliș compozițional, realizat din material antimicrobian în matrice conținând atomi sau molecule ale altui material, altul decât metalul antimicrobian, totodată atomii și moleculele celui alt material creează o neordonare atomică în matrice.

68. Dispozitiv conform revendicării 67, **caracterizat prin aceea că** celălalt material reprezintă unul sau câteva materiale selectate din:

- a) izotopii metalului antimicrobian sau compusului metalului, ce au reacționat;
- b) atomi sau molecule de oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen absorbați sau captați, și c) metal inert.

69. Dispozitiv conform revendicării 67, **caracterizat prin aceea că** celălalt material reprezintă unul sau câteva materiale selectate din:

- a) oxizi, nitruri, hidruri, halogenuri, boruri și carburi ale unui metal antimicrobian sau inert;
- b) atomi sau molecule absorbate sau captate de oxigen, azot, hidrogen, bor, sulf și halogen.

70. Dispozitiv conform revendicării 67, **caracterizat prin aceea că** celălalt material reprezintă oxid, nitrură, borură, sulfură, halogenură sau hidrură a unui metal inert, selectat din grupa ce constă din Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si și Al.

71. Dispozitiv conform revendicării 67, **caracterizat prin aceea că** învelișul conține oxid de argint, argint metalic, și opțional, atomi sau molecule absorbate sau captate, ce conțin oxigen, azot, bor, sulf și halogen.

72. Dispozitiv conform revendicării 67, **caracterizat prin aceea că** învelișul conține oxid de argint, și opțional, atomi sau molecule absorbate sau captate, ce conțin oxigen.

73. Dispozitiv conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că** metalul antimicrobian reprezintă argint sau aliaj sau compus, ce conține argint.

74. Dispozitiv conform revendicării 53, **caracterizat prin aceea că** învelișul este format prin sedimentare din faza de vapori în condiții care limitează difuzia în procesul sedimentării și care limitează recoacerea sau recristalizarea după sedimentare.

75. Dispozitiv conform revendicării 74, **caracterizat prin aceea că** învelișul este format prin sedimentare din faza de vapori.

MD 1728 C2 2001.09.30

20

76. Dispozitiv conform revendicării 75, **caracterizat prin aceea că** materialul reprezintă un înveliș format din unul sau cateva metale antimicrobiene, formate pe dispozitivul medical prin evaporare în vid, pulverizare, pulverizare magnetronă sau sedimentare ionică.

5 77. Dispozitiv conform revendicării 76, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată în astfel de condiții, încât raportul temperaturii dispozitivului medical la temperatura de topire a metalului sedimentat sau compusului metalului este menținută la un nivel mai jos de 0,5.

78. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** raportul este menținut la un nivel mai jos de 0,3.

10 79. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată astfel încât unghiul de incidență a fluxului învelișului pe dispozitivul acoperit este mai mic de 75°.

80. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin evaporare prin arc electric la o presiune a mediului înconjurător sau gazului funcțional, ce depășește 0,01 mTorr (0,001 Pa).

81. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin evaporare prin dispararea gazului la o presiune a gazului funcțional, ce depășește 20 mTorr (3 Pa).

15 82. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin pulverizare la o presiune a gazului funcțional, ce depășește 75 mTorr (10 Pa).

83. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin pulverizare magnetronă la o presiune a gazului funcțional, ce depășește aproximativ 10 mTorr (1 Pa).

20 84. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin sedimentare ionică la o presiune, ce depășește 200 mTorr (30 Pa).

85. Dispozitiv conform revendicării 77, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin pulverizare magnetronă la o presiune a gazului funcțional, ce depășește 30 mTorr (4 Pa).

86. Procedeu, conform revendicării 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** metalul antimicrobian reprezintă argint sau aliaj sau compus, ce conține argint.

25 87. Procedeu, conform revendicării 40, **caracterizat prin aceea că** învelișul reprezintă un înveliș compozițional, format prin sedimentare comună, consecutivă sau reactivă a metalului antimicrobian în matricea cu atomi sau molecule a materialului, ce este altul decât metalul antimicrobian, astfel că atomii sau moleculele celui alt material creează o neordonare atomică în matrice.

30 88. Procedeu, conform revendicării 87, **caracterizat prin aceea că** celălalt material este selectat din atomii sau moleculele, ce conțin oxigen, hidrogen, azot, bor, sulf și halogen, absorbite sau captate în matrice din atmosfera sedimentării din faza de vapori.

89. Procedeu, conform revendicării 87, **caracterizat prin aceea că** metalul antimicrobian reprezintă argintul, totodată celălalt material este selectat din atomii sau moleculele, ce conțin oxigen, hidrogen, azot, bor, sulf și halogen.

35 90. Procedeu, conform revendicării 87, **caracterizat prin aceea că** celălalt material reprezintă oxid, nitrură, carbură, borură, sulfură, halogenură sau hidrură de metal inert, selectat din grupa, ce constă din Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si și Al.

91. Procedeu, conform revendicării 87, **caracterizat prin aceea că** metalul antimicrobian reprezintă argint sau aliaj sau compus, ce conține argint, iar celălalt material reprezintă oxid de Ta, Ti sau Nb.

40 92. Procedeu, conform revendicării 87, **caracterizat prin aceea că** metalul antimicrobian reprezintă argint, totodată celălalt material conține oxid de argint și, în mod neobligatoriu, atomi sau molecule absorbite sau captate, ce conțin oxigen.

93. Procedeu, conform revendicării 42, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată în astfel de condiții încât raportul temperaturii suprafeței acoperite la temperatura de topire a metalului sedimentat este menținut la un nivel mai jos de aproximativ 0,3.

45 94. Procedeu, conform revendicării 43 sau 44, **caracterizat prin aceea că** sedimentarea este realizată prin pulverizare magnetronă la o presiune a gazului funcțional, ce depășește 30 mTorr (4 Pa).

50 95. Dispozitiv conform revendicării 53, destinat pentru utilizare în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau de apă, ce posedă pe suprafața sa un înveliș antimicrobian, **caracterizat prin aceea că** dispozitivul este fabricat dintr-un material structural, ce este practic bioinert, și un înveliș antimicrobian, pe suprafața dispozitivului medical, totodată învelișul menționat este format din unul sau câteva metale antimicrobiene și posedă o neordonare atomică suficientă, astfel încât învelișul la contactul cu electrolitul menționat eliberează ioni, atomi, molecule sau clustere ale metalului antimicrobian în electrolitul menționat într-o concentrație suficientă pentru asigurarea acțiunii antimicrobiene locale menținute, totodată neordonarea atomică asigură neregularitățile în topografia suprafeței și neomogenitatea în structură la scară nanometrică și vacanțele și defectele liniare, generate de concentrațiile înalte ale unui sau mai multor defecte punctuale în rețeaua cristalină, ce includ dislocații, atomii intermediari, regiuni amorfe, limitele granulelor și subgranulelor, în raport cu starea cristalină normală ordonată pentru metalul antimicrobian.

55 96. Dispozitiv conform revendicării 95, **caracterizat prin aceea că** neordonarea atomică este creată în înveliș în condițiile, care limitează difuzia, astfel încât în înveliș este păstrată neordonarea atomică suficientă, pentru a asigura

MD 1728 C2 2001.09.30

21

eliberarea atomilor, ionilor, moleculelor sau clasterelor metalului antimicrobian în electrolit pe bază de alcool sau apă cu o viteză mai mare în comparație cu starea lui cristalină normal ordonată.

5

(56) Referințe bibliografice:

1. GB 2073024 A
2. EP 0415206 A

Șef Secție: EGOROVA Tamara

Examinator: IUSTIN Viorel

Redactor: CANȚER Svetlana

RAPORT DE DOCUMENTARE

(21) Nr. depozit: 96-0295	(85) Data fazei naționale PCT: 1996.08.07
(22) Data depozit: 1993.05.19	(86) Cerere internațională PCT: PCT/CA93/00201; 1993.05.19
Prioritatea invocată : (31) nr.: 07/885, 758; 08/057, 968 32) data : 1992.05.19; 1993.05.07 33) țara :US (51) Int. Cl. (7) : A61 L29/00; A61 L 27/00 Alți indici de clasificare: (54) Titlul : Material modificat, material antimicrobian modificat, procedeu de obținere a materialului modificat, procedeu de formare a învelișului antimicrobian pe dispozitiv și dispozitiv medical, care se presupune de a fi utilizat în contact cu electrolitul pe bază de alcool sau apă, ce are pe suprafața sa înveliș antimicrobian (71) Solicitantul : WESTAIM BIOMEDICAL CORP., CA Termeni caracteristici : modificat.	
I. Minimul de documente consultate (sistema clasificării și indicii de clasificare)	
(51) C.I.B. 7: au fost consultate cerilele de brevet și brevetele MD și EA în perioada 1993-2000 și respectiv 1996-2000; pe clasele A61 L29/00; A61 L 27/00.	
II. Documente considerate ca relevante	
Categoria*	Date de identificare ale documentelor citate și indicarea pasajelor pertinente
	Numărul revendicării vizate
☐ Documentele următoare sunt indicate în continuare a rubricii II	
☐ Informația referitoare la brevete paralele se anexează	
* categoriile speciale ale documentelor consultate:	P - document publicat înainte de data depozitului național reglementat dar după data priorității invocate
A - document care definește statutul general al tehnicii	T - document publicat după data depozitului sau a priorității invocate, care nu aparține stadiului pertinent al tehnicii, dar care este citat pentru a pune în evidența principiul sau teoria care conține baza invenției
E - document anterior dar publicat la data de depozit național reglementar sau după aceasta data	X - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată nouă sau implicând activitate inventivă
L - document care poate pune în discuție data priorității invocate, poate contribui la data publicării altor divulgări sau pentru un motiv expres (se va indica motivul)	Y - document de relevanță deosebită: invenția revendicată nu poate fi considerată ca implicând activitate inventivă când documentul este asociat cu unul sau mai multe alte documente de aceeași natură, aceasta combinație fiind evidentă pentru o persoană de specialitate
O - document referitor la o divulgare orală, un act de folosire, la o expunere sau orice altă	& - document care face parte din aceeași familie de documente
Data efectuării documentării	2001.07.25
Examinatorul	Iustin Viorel