



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 355 298**

51 Int. Cl.:

A01N 25/26 (2006.01)	A01N 25/32 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)	A61L 15/18 (2006.01)
A61L 15/46 (2006.01)	A61L 27/30 (2006.01)
A61L 27/54 (2006.01)	A61L 29/10 (2006.01)
A61L 29/16 (2006.01)	A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)	C23C 14/00 (2006.01)
C23C 16/00 (2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **07102968 .0**

96 Fecha de presentación : **17.11.2004**

97 Número de publicación de la solicitud: **1790224**

97 Fecha de publicación de la solicitud: **30.05.2007**

54 Título: **Material de recubrimiento antimicrobiano.**

30 Prioridad: **17.11.2003 DE 103 53 756**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
24.03.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
24.03.2011

73 Titular/es: **BIO-GATE AG.**
Fahrenheitstrasse 11
28359 Bremen, DE
Fraunhofer-Gesellschaft zur Förderung der
angewandten Forschung e.V.

72 Inventor/es: **Wagener, Michael;**
Vissing, Klaus Dieter;
Salz, Dieter y
Steinrücke, Peter

74 Agente: **Roeb Díaz-Álvarez, María**

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

MATERIAL DE RECUBRIMIENTO ANTIMICROBIANO Y NO CITOTÓXICO, LOS CORRESPONDIENTES PRODUCTOS MÉDICOS Y PROCEDIMIENTOS DE PREPARACIÓN

La invención se refiere a un material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico, a productos médicos correspondientes y a procedimientos de preparación.

En diversas áreas de aplicación existe una necesidad constante de controlar la colonización, la proliferación y la supervivencia de microorganismos, en particular de procariotas y hongos. En particular, se desea frecuentemente limitar la concentración de los microorganismos sobre una superficie determinada o mantener dicha superficie completamente libre de microorganismos - dado el caso, de los microorganismos de una especie o género determinados. Este fin se pretende, en particular, en las aplicaciones médicas, de tecnología médica o de tecnología de la higiene, en el sentido más amplio. Por tanto, en el área de los productos médicos y de higiene, por ejemplo, se usan convencionalmente materiales y recubrimientos de efecto antimicrobiano, por ejemplo, hilos recubiertos de plata para la cirugía (véase S. Silver, FEMS Microbiology Reviews (2003): 341 a 353) o barnices antiensuciamiento que contienen cobre. A este respecto han resultado ser especialmente eficaces los biocidas de amplio espectro de acción y, a este respecto en particular, los biocidas inorgánicos como, por ejemplo, la plata y sus iones. A este respecto, con el paso del tiempo, el material tratado con el biocida libera el biocida que contiene y reduce o impide completamente la colonización o la proliferación de los microorganismos sobre el mismo material o también en su entorno.

A este respecto, frecuentemente es problemático que los materiales de efecto antimicrobiano convencionales liberan al principio una alta concentración de biocida, de modo que la concentración del biocida liberado no sólo tiene un efecto tóxico sobre los microorganismos que se han de combatir, sino también, involuntariamente, sobre células superiores. Esto representa un problema, en particular, en el caso de productos médicos como apósitos para heridas, catéteres, lentes de contacto e implantes, ya que un producto médico así tratado retrasa la cicatrización de la herida y puede provocar irritaciones de los tejidos y alergias. También se presentan desventajas correspondientes en productos de higiene que liberan biocidas, como por ejemplo, compresas, tampones o pañales, así como en la preparación y el procesamiento de alimentos, en particular en relación con los envases que liberan biocidas, así como en los componentes para la preparación o el procesamiento de alimentos que liberan biocidas. Además, el efecto antimicrobiano se agota rápidamente por la lixiviación del material provisto del principio activo biocida. Por lo demás, en los recubrimientos convencionales es desventajoso que éstos, en el caso de un daño, por ejemplo por un desgaste como el que puede presentarse también en la utilización apropiada del objeto recubierto correspondiente, frecuentemente pueden liberar, al menos localmente, una cantidad muy elevada de biocida.

Para remediar estas desventajas se recomienda, según el documento WO 03/024494, un material adhesivo y de recubrimiento antimicrobiano que contiene partículas de plata metálica con un contenido inferior a 5 ppm de iones de plata, de sodio y de potasio, siendo el material adhesivo y de recubrimiento un material de base orgánica preparado de forma sintética que, en general, se endurece después del procesamiento. A este respecto, las partículas de plata están distribuidas uniformemente en el material adhesivo y de recubrimiento. En particular, el material adhesivo y de recubrimiento deberá ser un barniz o un adhesivo, en particular, de base duro- o termoplástica. Sin embargo, aquí es desventajoso que la velocidad de liberación de los iones metálicos sólo puede controlarse o ajustarse con dificultad.

Del documento US 2002/0006887 A1 se conoce un limpiador provisto de un principio activo antimicrobiano. Para retrasar la liberación del principio activo antimicrobiano, el limpiador está provisto de una capa de polietilenoacetato de vinilo, en que el principio activo hipoclorito de calcio se halla encapsulado total o parcialmente en el recubrimiento. Sin embargo, las cantidades liberadas del principio activo son demasiado elevadas para poder excluir un efecto citotóxico. Por tanto, la aplicación de un recubrimiento como se describe en este documento sólo tiene sentido para un limpiador, pero no en general para productos médicos y, en particular, para productos implantables.

Del documento WO 00/60297 se conoce un tubo provisto de un principio activo antimicrobiano. Sin embargo, éste no contiene asimismo una capa de control de transporte, que no incluye partículas del principio activo antimicrobiano. Por tanto, el principio activo siempre entra en contacto inmediato con la superficie del tubo y, por tanto, puede liberarse también en concentraciones citotóxicas.

El documento US 5.595.750 describe partículas que comprenden un núcleo, un primer recubrimiento que contiene un metal de efecto antimicrobiano o un compuesto metálico correspondiente y una capa protectora, por ejemplo de óxido de silicio, silicato, aluminosilicato, óxido de aluminio. El destino de estas partículas es su incorporación en una matriz de polímero. La función de la capa protectora consiste en evitar interacciones entre el biocida metálico y una matriz de polímero que conducen a una coloración no deseada de la matriz de polímero.

Por tanto, un objetivo de la presente invención fue especificar un material de recubrimiento de preparación lo más sencilla y económica posible, que poseyera propiedades antimicrobianas, pero que no fuese citotóxico. A este

respecto, un material de recubrimiento es antimicrobiano cuando inhibe, al menos durante diez horas, la proliferación de *Staphylococcus epidermidis*, medida como se describe en el documento DE 19758598 A1. A este respecto se determina si las bacterias, por ejemplo de la especie anterior, sólo pueden producir sobre la superficie del material de recubrimiento menos del 0,1% de células hijas en el espacio de 18 horas en comparación con una muestra de control sin biocida. Un material de recubrimiento es además citotóxico cuando presenta un efecto citotóxico como se describe en la norma DIN-ISO 10993-5. El material de recubrimiento deberá poseer además un efecto antimicrobiano lo más duradero posible y ningún efecto citotóxico. Deberá poderse emplear a ser posible de forma universal, por ejemplo sobre telas no tejidas, películas, plásticos, metales y combinaciones de materiales, y hacer posible la preparación de recubrimientos finos, en particular de 40 a 200 nm de espesor. Además, el material de recubrimiento deberá contener tan poco biocida como sea posible. Las propiedades superficiales del material de recubrimiento deberán ser ajustables en un intervalo lo más amplio posible. Además, el material de recubrimiento deberá poseer la mejor adherencia posible sobre el sustrato que ha de recubrirse, deberá ser en lo posible transparente, resistente a los alimentos y estable frente a la hidrólisis y poseer propiedades de capa de barrera.

Por tanto, según la invención se recomienda un material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico que comprende

- a) una capa de biocida con un principio activo biocida elegido del grupo constituido por plata, cobre y cinc, sus iones y sus complejos metálicos o una mezcla o aleación que comprende dos o más de estos elementos y
- b) una capa de control de transporte que cubre la capa de biocida con un espesor y una porosidad que se ajustan para liberar el principio activo biocida a partir de la capa de biocida a través de la capa de control de transporte en una cantidad antimicrobiana y no citotóxica, en que la capa de control de transporte tiene una proporción de silicio del 20 al 60% atómico, una proporción de carbono de hasta el 50% atómico y una proporción de oxígeno del 25 al 66% atómico, respecto al número total de átomos contenidos en la capa y detectables en el análisis de XPS.

En comparación con los materiales antimicrobianos convencionales, el material de recubrimiento según la invención hace posible prever simultáneamente una alta concentración de biocida en el mismo material de recubrimiento que normalmente tendría un efecto citotóxico, pudiendo mantenerse la cantidad total de biocida ventajosamente baja. La capa de biocida forma en cierto modo un depósito del principio activo biocida, para permitir una liberación duradera de dicho principio activo biocida. Mediante la previsión de la capa de control de transporte, se limita la concentración del principio activo biocida liberado a partir de la capa de biocida a través de dicha capa de control de transporte, de modo que éste ya no es citotóxico, pero simultáneamente sigue teniendo también un efecto antimicrobiano. Por lo tanto, la capa de control de transporte puede poseer una función de control y regulación. Además, la capa de control de transporte puede impedir un contacto directo del entorno con la capa de biocida. De esta manera se mejora la durabilidad del material de recubrimiento, ya que, por ejemplo, puede impedirse o limitarse efectivamente el ataque corrosivo de los fluidos corporales o de los alimentos (en particular zumos). La capa de control de transporte puede colocarse a ambos lados o sólo en un lado de la capa de biocida. Lo último se prefiere, en particular, cuando el material de recubrimiento según la invención forma un recubrimiento sobre un cuerpo sólido. En un caso tal, el cuerpo recubierto con el material de recubrimiento según la invención puede cubrir el lado de la capa de biocida que no está cubierto con la capa de control de transporte.

Un principio activo biocida es cualquier sustancia que puede desarrollar un efecto antimicrobiano en el sentido descrito anteriormente (principio activo biocida en sentido estricto). Entre los principios activos biocidas se cuentan también aquellas sustancias que por transformación producen el principio activo biocida en sentido estricto en el entorno en el que un material de recubrimiento correspondiente debe usarse apropiadamente. Por ejemplo, si el principio activo biocida en sentido estricto es un ión metálico, en particular un catión de plata, cobre y/o cinc, así también son principios activos biocidas la plata, cobre y/o cinc metálicos y aleaciones, complejos y otras sustancias a partir de las cuales pueden liberarse los mencionados cationes en el entorno adecuado, por ejemplo en el área de una herida. Según la invención se prefieren biocidas metálicos.

El experto entiende que un material de recubrimiento según la invención puede tener también un efecto antimicrobiano contra otros organismos y no, o no sólo contra *Staphylococcus epidermidis*. La efectividad antimicrobiana del material de recubrimiento según la invención en cuanto a otros microorganismos se determina de acuerdo con el documento DE 19758598 A1 con el correspondiente microorganismo que ha de ensayarse en lugar de *Staphylococcus epidermidis*. Se prefieren especialmente aquellos materiales de recubrimiento según la invención que, sin ser citotóxicos, tienen un efecto antimicrobiano contra uno o varios microorganismos del grupo constituido por *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Candida*, *Listeria*. El material de recubrimiento según la invención puede poseer además un efecto antiviral.

La capa de control de transporte del material de recubrimiento según la invención está formada preferentemente de modo que presenta una permeabilidad a gases para oxígeno (O₂) en el intervalo de 100 a 1.000

(cm³ 1.000 hPa)/(día m²), preferentemente de 600 a 700 (cm³ 1.000 hPa)/(día m²). Tales capas de control de transporte pueden generarse de manera especialmente recomendable por procesos de evaporación en vacío o por polimerización por plasma. Mediante los criterios de permeabilidad a gases que se acaban de describir, el experto puede determinar, realizando los ensayos de rutina habituales, los materiales de partida y los parámetros adecuados para la preparación de una capa de control de transporte como corresponde. Las capas de control de transporte preferidas especialmente se indican a continuación en esta descripción y en los ejemplos.

Mediante los procedimientos de capa fina apoyados por vacío mencionados anteriormente, en particular la pulverización catódica y la polimerización por plasma, pueden ajustarse fácilmente de manera ventajosamente sencilla las propiedades de adhesión, estabilidad frente a la hidrólisis y energía superficial de los materiales de recubrimiento según la invención. Además, las capas de control de transporte preparadas de esta manera son transparentes y pueden aplicarse en su mayor parte a cualquier sustrato. A este respecto, prácticamente no existen limitaciones relevantes en cuanto a la temperatura de procesamiento.

En los procedimientos de capa fina apoyados por vacío, en particular la pulverización catódica y la polimerización por plasma, se influye preferentemente en la hidrofilia del material de recubrimiento eligiendo un alto contenido de oxígeno para la atmósfera elegida para la preparación del recubrimiento. Para una proporción de O₂ de hasta el 95%, una presión de la atmósfera de trabajo de 0,07 hPa (proporción restante de la atmósfera de trabajo: HMDSO), una potencia del plasma de 2.500 W, un volumen de reactor de 400 l, se consigue un material de recubrimiento ventajosamente muy hidrófobo (véanse los ejemplos). Unos materiales de recubrimiento según la invención hidrófilos pueden obtenerse preferentemente para una proporción de O₂ del 40 al 95% (resto de la atmósfera de trabajo: HMDSO), en lo que un material de recubrimiento en general será tanto más hidrófobo cuanto mayor sea la proporción de O₂ elegida para la atmósfera de trabajo. Así, puede influirse también de manera ventajosamente sencilla en la velocidad de difusión de los iones de plata a partir de la capa de control de transporte; la velocidad de difusión es generalmente tanto mayor cuanto más hidrófilo es el material de recubrimiento.

Como ampliación o alternativamente a lo anterior, un material de recubrimiento según la invención hidrófilo puede prepararse por un procedimiento de capa fina apoyado por vacío, en el que después de la preparación de una capa de control de transporte, el material de recubrimiento se trata en una atmósfera de oxígeno puro a una presión de la atmósfera de trabajo de 0,02 a 0,04 hPa, preferentemente de 0,06 hPa, y una potencia del plasma de 500 a 2.000 W, preferentemente de 1.000 W, en un reactor de 400 l.

Los materiales de recubrimiento hidrófobos pueden prepararse según la invención por un procedimiento de capa fina apoyado por vacío con una atmósfera de trabajo de hidrógeno y hexafluoroetano (C₂F₆), dado el caso con una etapa de activación posterior. La relación entre hidrógeno y hexafluoroetano es de 2:1 a 4:1, preferentemente de 3:1, para una potencia del plasma de 400 W y un volumen de reactor de 400 l.

El experto puede ajustar fácilmente los datos anteriores a otras potencias del plasma y a otros volúmenes de reactor, si se desea.

Mediante los procedimientos de preparación descritos anteriormente se influye también en la energía superficial del material de recubrimiento según la invención, en particular la energía superficial puede elegirse libremente en el intervalo de 10 a 105 mN/m. Cuanto mayor es la energía superficial, menor es la tendencia a la adhesión de *Staphylococcus epidermidis* y de otros microorganismos. Por tanto, mediante el ajuste según la invención de la energía superficial puede controlarse de forma ventajosamente sencilla el efecto antimicrobiano de los materiales de recubrimiento según la invención. Además es posible ajustar precisamente la adhesión de microorganismos Gram positivos y/o Gram negativos. Adicionalmente puede conseguirse una elevada biocompatibilidad mediante una estructura de tipo silicato.

En los materiales de recubrimiento según la invención el principio activo biocida es un biocida inorgánico. Tales principios activos biocidas son generalmente poco costosos, de fácil obtención y fácil procesamiento. El principio activo biocida puede aplicarse por distintos procedimientos, en particular puede aplicarse sobre una superficie que ha de recubrirse con el material de recubrimiento según la invención. Para la aplicación de un principio activo biocida inorgánico son especialmente adecuadas la evaporación en vacío, la pulverización catódica y la deposición química por vapor.

En las formas de realización del material de recubrimiento según la invención el principio activo biocida se elige del grupo constituido por plata, cobre y cinc, sus iones y sus complejos metálicos o una mezcla o aleación de estos elementos. Estos principios activos biocidas actúan sobre gran número de microorganismos distintos e intervienen de muchas maneras en su metabolismo. Por consiguiente, con el uso de estos principios activos biocidas el desarrollo de resistencias en bacterias ocurre más raramente que con el uso de biocidas orgánicos de efecto específico, en particular antibióticos.

A este respecto, ha resultado ser especialmente ventajoso un material de recubrimiento según la invención tal, en el que el principio activo biocida es plata, un catión de plata o un complejo que libera plata y/o cationes de plata o

una aleación semejante. En particular la plata metálica se procesa fácilmente y puede obtenerse con alta calidad a un precio relativamente bajo, de modo que, a su vez, el material de recubrimiento según la invención puede prepararse con un coste relativamente bajo.

Recomendablemente, el principio activo biocida está presente en el material de recubrimiento según la invención en forma granulada, prefiriéndose un tamaño medio de grano de las partículas primarias de 5 a 100 nm. Estos polvos finos de principios activos biocidas pueden prepararse fácilmente, en particular en el caso de biocidas inorgánicos, y esto en particular en el caso de plata, pero también en el caso de cobre y cinc, así como de mezclas, complejos y aleaciones de los tres metales mencionados. Debido al reducido tamaño medio del grano, el principio biocida posee una alta superficie específica, de modo que puede liberarse bien, en particular por difusión, a partir de la capa de biocida. Además es ventajoso que, debido a la alta superficie específica, una inactivación química del principio activo granular, como la que puede preocupar ocasionalmente, por ejemplo, en el entorno de heridas, sólo afecta generalmente a una parte de la superficie, de modo que también se hace posible una liberación del principio activo biocida a partir de la capa de biocida en condiciones adversas. Han resultado ser especialmente ventajosos aquellos materiales de recubrimiento según la invención en los que el tamaño medio del grano del principio activo biocida es de 5 a 50 nm, preferentemente de 5 a 20 nm. Si el principio activo biocida es plata o una aleación de plata, también se habla entonces en el caso de estas distribuciones de tamaños de grano, de plata a nanoescala y/o de una aleación de plata a nanoescala.

La capa de biocida puede poseer, según el área de aplicación, un espesor de al menos 1 nm y preferentemente no más de 1 mm. En el caso del uso de principios activos biocidas granulados, la capa de biocida es al menos tan gruesa como el principio activo granular. Preferentemente el espesor de la capa de biocida es al menos de 5 nm a 100 nm, prefiriéndose especialmente espesores de capa de 10 nm a 50 nm, en que el principio activo biocida es plata, cobre y/o cinc y/o sus iones, complejos metálicos o una mezcla o aleación de estos elementos. Se ha demostrado que en un material de recubrimiento según la invención unos espesores de capa de un principio activo biocida (en particular de un principio activo biocida que contiene plata a nanoescala) tan reducidos son suficientes para conseguir duraderamente un efecto antimicrobiano y no citotóxico.

A este respecto, preferentemente la capa de biocida no se aplica en toda la superficie del sustrato provisto del material de recubrimiento, sino que cubre sólo una parte de dicho sustrato. La capa de control de transporte se halla entonces, de manera limitada localmente, en contacto inmediato con el sustrato y, por tanto, se adhiere especialmente bien a dicho sustrato. Esta adherencia mejorada de la capa de control de transporte mejora además la adherencia de un principio activo biocida granular como, por ejemplo, partículas de plata, en particular plata a nanoescala.

Para la preparación del material de recubrimiento según la invención se adecuan muy bien los procedimientos con apoyo de vacío, en particular si se requiere la preparación de capas muy finas. Entonces, la capa de biocida se prepara con preferencia especial por un proceso de pulverización catódica o un proceso de evaporación, ya que aquí los biocidas metálicos pueden depositarse directamente sobre el sustrato, sin que tenga lugar un proceso químico. En comparación con lo anterior en los procedimientos de impregnación o sol-gel se usa una sal metálica que se reduce al metal en, o sobre el sustrato. Es justamente es este proceso de reducción, que frecuentemente no se desarrolla completamente lo que hace, por tanto, que la preparación sea difícilmente reproducible. Además, en la preparación de los recubrimientos convencionales, en particular con procedimientos sol-gel, se producen residuos que han de lavarse y desecharse de forma costosa. Tales residuos pueden evitarse con los materiales de recubrimiento según la invención preparados por los procedimientos de capa fina con apoyo de vacío.

Además, se prefiere un material de recubrimiento según la invención en el que la capa de biocida comprende además: oro, platino, paladio, iridio, estaño, antimonio, sus iones, sus complejos metálicos o una mezcla o aleación de los principios activos biocidas con uno o varios de estos elementos. La adición de los elementos mencionados al principio activo biocida aumenta y/o prolonga la efectividad antimicrobiana. Los elementos mencionados están presentes preferentemente en forma catiónica unidos a intercambiadores de iones, en forma de un complejo o como sal, preferentemente de un ácido carboxílico polimérico.

Además, se prefiere un material de recubrimiento según la invención en el que la capa de control de transporte posee un material de base que se elige del grupo constituido por

- a) un material de base orgánico, en particular un polímero de plasma, un sol-gel, un barniz y un material de base siliconizado o
- b) un material de base inorgánico, en particular SiO_2 y SiC , un óxido metálico, en particular TiO_2 y Al_2O_3 , y un metal no biocida, en particular titanio o acero fino de aplicación médica.

A este respecto se entiende que el material de base posee un espesor y una porosidad para hacer posible una liberación del principio activo biocida a través de la capa de control de transporte en una concentración para la cual el principio activo biocida así liberado puede tener un efecto antimicrobiano y no citotóxico. A este respecto se prefiere especialmente que el material de base sea microporoso. En particular, para la preparación de capas finas se prefiere

preparar la capa de control de transporte por procedimientos de polimerización por plasma o por pulverización catódica. De esta manera pueden prepararse capas de control de transporte muy finas, a través de las cuales pueden difundirse los principios activos biocidas, como por ejemplo, plata atómica o catiónica, y que pueden proporcionar al material de recubrimiento su efecto antimicrobiano y no citotóxico.

La capa de control de transporte se prepara preferentemente de modo que su espesor de capa, densidad, su capacidad de absorción de humedad, su impermeabilidad a la difusión frente a vapor de agua, su composición química y su estructura reticulada hagan posible una liberación del principio activo biocida a través de dicha capa de control de transporte, de modo que el principio activo biocida así liberado pueda tener un efecto antimicrobiano y no citotóxico. Si se usa una capa de pulverización catódica o de polímero de plasma como capa de control de transporte, dicha capa está preferentemente intensamente reticulada y posee una alta impermeabilidad a la difusión frente a vapor de agua y otros gases o vapores, así como una baja capacidad de absorción de humedad. Una capa de control de transporte de este tipo necesita sólo un espesor de capa muy reducido para garantizar una efectividad antimicrobiana suficiente pero no citotóxica del principio activo biocida.

La capa de control de transporte se elige preferentemente de modo que tenga lugar la menor adhesión bacteriana posible. Esto puede conseguirse, por ejemplo, mediante el ajuste de la energía superficial, dependiendo de la especie bacteriana examinada. La energía superficial se ajusta a través de los parámetros de deposición de capa, como se indica en el ejemplo 7. La medida cuantitativa de la adhesión bacteriana se realiza por medio de los procedimientos descritos en el documento DE 19751581 C2. De este modo pueden optimizarse las propiedades de la capa en relación a la biocompatibilidad (en particular las propiedades no citotóxicas) para la menor proporción posible de biocida.

Por tanto, la capa de control de transporte según la invención hace posible estimular o reprimir precisamente tanto la citotoxicidad, como también las propiedades superficiales como la adhesión bacteriana y la adhesión de biomoléculas y células de un tipo de tejido preseleccionado.

En un material de recubrimiento según la invención la capa de control de transporte posee una proporción de silicio del 20 al 60%, preferentemente del 20 al 33%, una proporción de carbono de hasta el 50%, en particular del 10 al 30%, y una proporción de oxígeno del 25 al 66%, en particular también del 30 al 50%. A este respecto se entiende que las proporciones deben ajustarse entre sí de modo que en total no sumen más del 100%. A este respecto, las proporciones se determinan por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS); A este respecto, en la determinación de las proporciones de silicio, carbono y oxígeno no entran en consideración algunos elementos que, como el hidrógeno, no pueden determinarse por análisis de XPS. Por tanto, en la capa de control de transporte, además de silicio, carbono y oxígeno, pueden estar también presentes otros elementos (a saber, aquellos que no pueden determinarse por XPS), sin que dichos elementos se tuvieran en consideración en la determinación de las proporciones de silicio, carbono y oxígeno. Las proporciones de silicio, carbono y oxígeno se indican en porcentaje atómico y/o porcentaje molar de los elementos detectables mediante el análisis de XPS.

La capa de control de transporte de un material de recubrimiento según la invención tiene preferentemente un espesor medio de 5 nm a 500 nm. Sin embargo, en particular al usar una capa de control de transporte de polímero de plasma se prefiere que dicha capa de control de transporte posea un espesor de 5 a 200 nm, con preferencia especial, sin embargo, no superior a 100 nm, preferentemente de 10 a 100 nm. Para estos espesores de capa y en particular, con capas de control de transporte preparadas por polimerización por plasma, pueden prepararse excelentes materiales de recubrimiento antimicrobianos y no citotóxicos. Simultáneamente, estas capas de control de transporte son muy finas, de modo que casi no se perciben ópticamente o pueden ser incluso transparentes.

Según la invención, el material de recubrimiento comprende una capa de control de transporte que puede prepararse por pulverización catódica o por polimerización por plasma. Con esta forma de preparación puede conseguirse también un recubrimiento especialmente bueno de cuerpos de formas complejas, en particular los cuerpos de poros finos, en particular telas no tejidas, pueden proveerse de forma segura de una capa de control de transporte, manteniendo su movilidad, permeabilidad y su actividad respiratoria. Además, la pulverización catódica y la polimerización por plasma hacen posible el recubrimiento de sustratos que sólo pueden recubrirse con desventajas considerables por los procedimientos de capa gruesa; a éstos pertenecen, en particular, los clavos para huesos y otros implantes óseos. En el caso de un recubrimiento convencional de estos sustratos, puede ocurrir en particular que, en el procesamiento posterior del sustrato, en particular en su incorporación en el hueso, el recubrimiento se expulse y forme una protuberancia local; en este caso, la velocidad de liberación del principio activo biocida ya no sería uniforme ni controlable en la totalidad del cuerpo del sustrato. En particular podría tener lugar una liberación del principio activo biocida en una concentración citotóxica, con lo que, en particular, los procesos de curación podrían retrasarse o impedirse. Mediante polimerización por plasma pueden prepararse también con los materiales de recubrimiento según la invención capas de gradiente de control de transporte, cuyas propiedades superficiales (en particular hidrofilia, hidrofobia, antiadherencia y transparencia, más al respecto a continuación) pueden ser diferentes de forma preseleccionada de un punto a otro. Además, la estructura de la capa en la pulverización catódica o durante la polimerización por plasma puede seguirse, por ejemplo, elipsométricamente durante la deposición, para asegurar la

reproducibilidad de dicha estructura de la capa. El mismo control puede tener lugar también durante la deposición del biocida con un procedimiento de pulverización catódica o de evaporación.

Además, se prefieren los materiales de recubrimiento según la invención finos (preferentemente hasta 100 nm, véase anteriormente). Estos materiales de recubrimiento presentan ventajosas propiedades de sellado, por lo que es posible su uso como recubrimiento para envases en las áreas de alimentos y medicinal.

Es especialmente ventajoso que la capa de biocida y la capa de control de transporte posean ambas los mismos materiales de base. De esta manera es posible, en particular, aplicar primeramente un principio activo biocida (en particular plata, cobre y/o cinc) preferentemente a nanoescala y, a continuación, por aplicación del material de base de la capa de control de transporte, preparar el material de recubrimiento según la invención en una sola etapa más de trabajo y a este respecto, incorporar el principio activo biocida en este material de recubrimiento.

El material de base de la capa de control de transporte puede elegirse además de modo que dicha capa de control de transporte posea otras propiedades ventajosas, aparte de la propiedad de permitir la liberación del principio activo a través de la capa de control de transporte. En particular, mediante la elección adecuada del material de base o mediante otras medidas, la capa de control de transporte puede ser transparente, hidrófila, hidrófoba, lipófoba y/o antiadherente (también para bacterias). Se prefieren especialmente capas de control de transporte hidrófilas para los productos médicos descritos en detalle a continuación, como por ejemplo, apósitos para heridas. Los productos médicos provistos del material de recubrimiento según la invención son especialmente adecuados para un tratamiento de heridas en húmedo y para un crecimiento óseo mejorado, dado que, en particular, evitan infecciones sin dañar el tejido localmente o obstaculizarlo en su velocidad de curación o reducir ésta por demasiada liberación del principio activo antimicrobiano. Por su parte, los materiales de recubrimiento según la invención con una capa de control de transporte más hidrófoba se prefieren especialmente donde se necesita una buena capacidad de lavado y limpieza de una superficie, en particular en el procesamiento de alimentos.

La capa de biocida y también el material de recubrimiento según la invención en conjunto pueden presentarse en cualquier forma. En particular, la capa de biocida y el material de recubrimiento según la invención pueden formar un recubrimiento sobre un cuerpo sólido, por ejemplo sobre una fibra, sobre una superficie metálica, de plástico y/o de vidrio. Pero la capa de biocida y el material de recubrimiento según la invención pueden formar también un recubrimiento sobre partículas.

Al usar plata (en particular, plata a nanoescala) como principio activo biocida, el contenido de plata del material de recubrimiento según la invención es preferentemente de 1 a 100 ppm. Sorprendentemente se ha demostrado que en un material de recubrimiento según la invención, la plata sólida puede desarrollar un efecto antimicrobiano suficiente ya en las cantidades indicadas.

Según la invención, el material de recubrimiento anteriormente descrito, incluyendo sus formas de realización, puede usarse para la preparación de un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un cuerpo sólido. En particular puede usarse para la preparación de un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un producto médico, en particular un catéter, un apósito para heridas, una lente de contacto, un implante, un clavo y/o un tornillo médico, clavos de fijación ósea, un implante dental, un instrumento médico o también un producto de higiene, en particular una compresa, un tampón o un pañal, o también sobre el envase de un producto médico o de higiene, o sobre un componente para la preparación o el procesamiento de alimentos o sobre un producto cualquiera para el que se requiera una higiene especial. Como se ha expuesto al principio, en particular en el área de los productos médicos y de higiene existe una necesidad de productos antimicrobianos y simultáneamente no citotóxicos. Esta necesidad puede satisfacerse de forma especialmente sencilla mediante la provisión de los productos convencionales con un material de recubrimiento según la invención - por ejemplo en la forma de un recubrimiento con dicho material de recubrimiento. El recubrimiento antimicrobiano, no citotóxico y con una energía superficial ajustable es especialmente adecuado también para el recubrimiento de implantes dentales, pudiendo mejorarse y ajustarse el comportamiento de cicatrización (osteointegración) del implante de forma ventajosamente sencilla mediante la variación de la energía superficial.

La invención se describe a continuación en más detalle mediante formas de realización preferidas. A este respecto:

la figura 1 muestra una sección de un material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico;

la figura 2 muestra un desarrollo temporal del crecimiento bacteriano sobre distintas superficies de poliuretano.

Ejemplo 1: preparación de un material de recubrimiento según la invención

Un sustrato sólido que ha de proveerse de un material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico según la invención se recubre en una primera etapa de recubrimiento con una capa de plata porosa a nanoescala. Para ello se evapora plata metálica bajo una atmósfera gaseosa protectora de, por ejemplo, argón a una presión de trabajo de 10 hPa aproximadamente. A este respecto, sobre el sustrato se genera una capa de plata (capa de biocida) que se compone de partículas de plata individuales o encadenadas entre sí. El tamaño de partícula primaria medio de las

partículas de plata es de 10 a 20 nm aproximadamente. El espesor de la capa de plata (capa de biocida) es de 20 nm aproximadamente.

En una segunda etapa de recubrimiento se aplica una capa de polímero de plasma con hexametildisiloxano (HMDSO) como precursor. La polimerización por plasma se realiza a una presión de trabajo de 0,07 hPa con un gas de trabajo compuesto del 95% de O₂ y el 5% de HMDSO. Después de 45 segundos de una polimerización por plasma así realizada, la capa de plata queda provista de una capa de polímero de plasma de 45 nm de espesor e intensamente hidrófila (capa de control de transporte). A este respecto, la energía superficial del recubrimiento es de 105 mN/m.

De esta manera pueden recubrirse en particular productos médicos como apósitos para heridas y catéteres, con un material de recubrimiento según la invención.

Ejemplo 2: Preparación de un material de recubrimiento según la invención mediante el uso de una capa promotora de adhesión

Un sustrato que ha de proveerse de un material de recubrimiento según la invención se provee en una primera etapa de recubrimiento de una película de dióxido de titanio por polimerización por plasma. Como precursor se usa tetrahidropropóxido de titanio mezclado con oxígeno. El tiempo de polimerización es de cinco minutos. Se produce una película de TiO₂ de buena adherencia de 25 nm de espesor.

En una segunda etapa de recubrimiento, una capa fina de plata metálica se evapora en ultravacío sobre la película de TiO₂. La presión del proceso durante la evaporación es de 10⁻⁴ hPa. La evaporación se realiza de modo que se deposita una capa de plata (capa de biocida) de 10 a 20 nm de espesor sobre la película de TiO₂.

En una tercera etapa de recubrimiento se aplica una película de polímero de plasma (capa de control de transporte) sobre la capa de plata. La polimerización por plasma se realiza como se describe en el ejemplo 1. Se produce una capa de polímero de plasma de un espesor de 45 nm e intensamente hidrófila.

Los siguientes materiales pueden proveerse especialmente bien con el material de recubrimiento según la invención: metales, en particular titanio y acero fino (dado el caso, de aplicación médica), plásticos, en particular poliuretano, y celulosa, en particular apósitos para heridas y fieltros de celulosa.

Ejemplo 3: Aplicación de una capa de control de transporte sobre un cuerpo sólido biocida

Sobre una capa maciza de cobre se deposita una película de polímero de plasma como capa de control de transporte por polimerización por plasma como se describe en el ejemplo 1. A diferencia del ejemplo 1, el recubrimiento por plasma se realizó durante 450 segundos. La capa de control de transporte así preparada posee un espesor de 100 nm. Se produce un material de recubrimiento según la invención en el que la capa de biocida es la capa maciza de cobre original.

Ejemplo 4: Examen de un material de recubrimiento según la invención preparado según el ejemplo 1

Según el análisis de XPS, la superficie de la capa de control de transporte posee una proporción de silicio del 36,6%, una proporción de carbono del 24% y una proporción de oxígeno del 39,4%. La proporción de hidrógeno no puede determinarse por medio del análisis de XPS. El espectro infrarrojo del material de recubrimiento muestra todavía una pequeña cantidad de grupos metilo. Por tanto, aunque la capa de control de transporte es fundamentalmente inorgánica, posee todavía una reducida concentración de grupos orgánicos.

La relación de concentraciones entre silicio y plata del material de recubrimiento según la invención es de 10:1 aproximadamente, según un análisis de rayos X por dispersión de energía. La proporción de plata respecto a todos los elementos químicos (sin hidrógeno) que forman el material de recubrimiento según la invención se halla por debajo del 3% en peso.

La plata no está distribuida homogéneamente en el material de recubrimiento según la invención. La figura 1 muestra esquemáticamente que en los 40 a 50 nm exteriores del material de recubrimiento, apartados del sustrato, sólo está presente una proporción muy baja de plata. Bajo esta capa exterior de 40 a 50 nm de espesor (capa de control de transporte) se encuentra una capa que contiene plata a nanoescala de un espesor de 20 nm aproximadamente (capa de biocida), que además de plata contiene también los demás elementos del material de base de la capa de control de transporte. Por tanto, la plata a nanoescala se encuentra incorporada en el material de base de la capa de control de transporte como capa de biocida.

La figura 2 muestra una prueba del efecto antimicrobiano de una superficie de poliuretano provista de un material de recubrimiento según la invención según el ejemplo 1, en comparación con una superficie de poliuretano sin tratar. El efecto antimicrobiano se comprobó con *Staphylococcus epidermidis* como se describe en el documento DE 19758598 A1. La figura 2 muestra el desarrollo de la densidad óptica y, con ello, del número de bacterias durante un espacio de tiempo de 24 horas. La parte izquierda de la figura muestra el desarrollo del crecimiento bacteriano sobre

una superficie de poliuretano sin tratar. Las partes central y derecha de la figura muestran en cada caso los desarrollos del crecimiento bacteriano sobre superficies de poliuretano recubiertas con distintos materiales de recubrimiento según la invención.

Puede observarse que sobre la superficie de poliuretano sin tratar tiene lugar un crecimiento bacteriano en el más reducido espacio de tiempo, mientras que sobre el material de recubrimiento según la invención no tiene lugar ningún aumento del número de células bacterianas en el espacio de tiempo representado (parte derecha de la figura), o tiene lugar un crecimiento bacteriano claramente retrasado (parte central de la figura). Por consiguiente, el material de recubrimiento según la invención es antimicrobiano. Además, según la norma DIN-ISO10993-5 no es citotóxico (ninguna figura al respecto).

Ejemplo 5: Procedimiento de preparación de otro material de recubrimiento según la invención

Un sustrato sólido que ha de proveerse de un material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico según la invención se recubre en una primera etapa de recubrimiento con una capa de plata porosa a nanoescala. Para ello se evapora plata metálica bajo una atmósfera gaseosa protectora de, por ejemplo, argón a una presión de trabajo de 10 hPa aproximadamente. A este respecto, sobre el sustrato se genera una capa de plata (capa de biocida) que se compone de partículas de plata individuales o encadenadas entre sí. El tamaño de partícula primaria medio de las partículas de plata es de 10 a 20 nm aproximadamente. El espesor de la capa de plata (capa de biocida) es de 20 nm aproximadamente.

En una segunda etapa de recubrimiento se aplica una capa de polímero de plasma de control de transporte con hexametildisiloxano (HMDSO) como precursor. La polimerización por plasma se realiza en un reactor con un volumen de 400 l a una presión de trabajo de 0,07 hPa, con una potencia de plasma de 2.500 W y con un gas de trabajo compuesto del 95% de O₂ y el 5% de HMDSO. Después de 45 segundos de una polimerización por plasma así realizada, la capa de plata queda provista de una capa de polímero de plasma de 45 nm de espesor. El efecto antimicrobiano conduce a un desplazamiento de la señal de medida según el documento DE 19758598 A1 de 35 horas, de modo que el material de recubrimiento es prácticamente autoesterilizante; sin embargo, la adhesión bacteriana no se reduce en comparación con un sustrato de poliuretano sin recubrir.

En una tercera etapa del proceso se realiza una activación por oxígeno a una potencia de 1.500 W, un flujo de oxígeno de 100 cm³/min y a una presión de trabajo de 0,04 hPa durante 2 minutos. Después de la activación por oxígeno, la energía superficial aumenta a 105 mN/m y la adhesión bacteriana se reduce al 10% aproximadamente del valor de partida.

Ejemplo 6: Procedimiento de preparación de otro material de recubrimiento según la invención

La unión de una capa de control de transporte de efecto antibacteriano y otra hemocompatible tiene lugar mediante la preparación de una capa de fluorocarbono que contiene cobre. La capa de biocida se aplica mediante un proceso de pulverización catódica con magnetrón de CC, con el uso de una diana de cobre. Para una presión parcial del gas de ionización, argón, de 5·10⁻² hPa se produce una capa porosa de Cu sobre el sustrato. La capa de control de transporte se aplica en una segunda etapa de trabajo mediante un proceso de polimerización por plasma del precursor hexafluoroetano (C₂F₆) sobre la capa de biocida. Para incrementar la tasa de deposición se le mezcla al C₂F₆ hidrógeno en una relación de 3:1. Después de un tiempo de proceso de 3 minutos a una presión de trabajo de 0,1 hPa se produce una capa de fluorocarbono con un espesor de película de 55 nm y una energía superficial de 19 mN/m. En una última etapa de trabajo el cobre de la capa de biocida se oxida a óxido de cobre (I) en una etapa de acondicionamiento térmico a 50°C en una atmósfera que contiene oxígeno. La proporción de flúor en la capa de control de transporte corresponde al 54,8%, la proporción de carbono al 42,5% y la proporción de oxígeno al 2,7%. El flúor mismo está presente, 1/2 como grupo CF₂, 1/3 como grupo CF₃ y 1/6 como grupo CF.

Ejemplo 7: Procedimiento de preparación de otro material de recubrimiento según la invención

Según el ejemplo 1 como capa de control de transporte se usa una película de polímero de plasma con hexametildisiloxano (HMDSO) como precursor. La superficie de esta capa puede modificarse en una tercera etapa de trabajo. Mediante la deposición de una película muy fina similar a silicona con HMDSO como precursor, la energía superficial puede ajustarse discrecionalmente en el intervalo de 105 mN/m a 22 mN/m, sin influir considerablemente en las propiedades antibacterianas. A través de la superficie así modificada puede controlarse el comportamiento de crecimiento de las bacterias y también de otras células.

Ejemplo 8: Procedimiento de preparación de otro material de recubrimiento según la invención

Si se emplea una diana de vanadio en la pulverización catódica de CC no reactiva, pueden generarse las correspondientes películas porosas de vanadio como capas de biocida. El espesor de esta capa se halla en el intervalo de 50 nm. Como capa de control de transporte se deposita una película de polímero de plasma basada en ácido acrílico por medio de polimerización por plasma. Después de una deposición de media hora con un flujo de ácido acrílico de 40 cm³/min y un flujo de Ar de 200 cm³/min se forma una película de 50 nm de espesor, cuyo espectro

infrarrojo corresponde al del ácido poliacrílico. Las capas así preparadas presentan una energía superficial elevada y estable a largo plazo de 55 mN/m aproximadamente.

Ejemplo 9:

La capa de control de transporte no tiene que prepararse necesariamente por un proceso de polimerización por plasma, sino que un proceso de pulverización catódica reactiva de frecuencia media (MF) conduce también a una capa utilizable. La diana de Si se somete a pulverización catódica a una presión parcial del gas de ionización, argón, de $8 \cdot 10^{-4}$ hPa y a una presión parcial de oxígeno de $2 \cdot 10^{-4}$ hPa. Estas capas no contienen carbono y presentan una composición atómica de Si:O = 1:2. Además de la modificación de la superficie de la capa de control de transporte, pueden incorporarse, por ejemplo, iones de calcio en la capa por un proceso de impregnación. Para ello la capa de efecto antibacteriano se introduce durante 24 horas en una disolución de hidróxido de calcio 0,01 molar. Mediante otra etapa de proceso, una reacción denominada "barco en botella", el hidróxido de calcio almacenado puede transformarse, por ejemplo, en cloruro de calcio, sulfato de calcio o carbonato de calcio. Además de los iones de calcio, también pueden unirse a la superficie del recubrimiento mediante una impregnación posterior las denominadas proteínas BMP (proteínas morfogenéticas óseas). Las capas así modificadas permiten un mejor crecimiento de las células óseas.

REIVINDICACIONES

1. Material de recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico que comprende
 - a) una capa de biocida con un principio activo biocida elegido del grupo constituido por plata, cobre y cinc, sus iones y sus complejos metálicos o una mezcla o aleación que comprende dos o más de estos elementos y
 - b) una capa de control de transporte que cubre la capa de biocida con un espesor y una porosidad que se ajustan para liberar el principio activo biocida a partir de la capa de biocida a través de la capa de control de transporte en una cantidad antimicrobiana y no citotóxica, en que la capa de control de transporte tiene una proporción de silicio del 20 al 60% atómico, una proporción de carbono de hasta el 50% atómico y una proporción de oxígeno del 25 al 66% atómico, respecto al número total de átomos contenidos en la capa y detectables en el análisis de XPS.
2. Material de recubrimiento según la reivindicación 1, caracterizado porque la capa de control de transporte presenta una permeabilidad a gases para oxígeno (O_2) que se halla en el intervalo de 100 a 1.000 (cm^3 1.000 hPa)/(día m^2), preferentemente en el intervalo de 500 a 700 (cm^3 1.000 hPa)/(día m^2).
3. Material de recubrimiento según una de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que el principio activo biocida es un biocida inorgánico.
4. Material de recubrimiento según la reivindicación 3, en el que el principio activo biocida tiene un tamaño medio de grano de 5 a 100 nm.
5. Material de recubrimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de biocida comprende además: oro, platino, paladio, iridio, estaño, antimonio, sus iones, sus complejos metálicos o una aleación del principio activo biocida con uno o varios de estos elementos.
6. Material de recubrimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de control de transporte posee un material de base que se elige del grupo constituido por
 - a) un material de base orgánico, en particular un polímero de plasma, un sol-gel, un barniz y un material de base silicizado, o
 - b) un material de base inorgánico, en particular SiO_2 y SiC , un óxido metálico, en particular TiO_2 y Al_2O_3 y un metal sin efecto biocida, en particular titanio, o acero fino de aplicación médica.
7. Material según la reivindicación 6, en que la capa de control de transporte tiene una proporción de silicio del 20 al 60%, una proporción de carbono del 10 al 30% y una proporción de oxígeno del 30 al 50%.
8. Material de recubrimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de biocida tiene un espesor medio de 5 a 100 nm.
9. Material de recubrimiento según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de control de transporte tiene un espesor medio de 5 a 500 nm.
10. Uso de un material de recubrimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un cuerpo sólido.
11. Uso de un material de recubrimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9 para preparar un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un producto médico, en particular un catéter, un apósito para heridas, una lente de contacto, un implante, un clavo y/o un tornillo médico, clavos de fijación ósea, un implante dental, un instrumento médico, o sobre un producto de higiene, en particular una compresa o un pañal, o sobre el envase de un producto médico o de higiene, o sobre un componente para la preparación o el procesamiento de alimentos o sobre un producto cualquiera para el que se requiera una higiene especial.
12. Uso de una capa de control de transporte con una permeabilidad a gases para oxígeno (O_2) en el intervalo de 100 a 1.000 (cm^3 1.000 hPa)/(día m^2), preferentemente de 500 a 700 (cm^3 1.000 hPa)/(día m^2) para preparar un material de recubrimiento según una de las reivindicaciones 1 a 9.

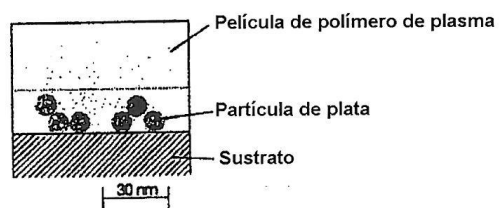


Fig. 1

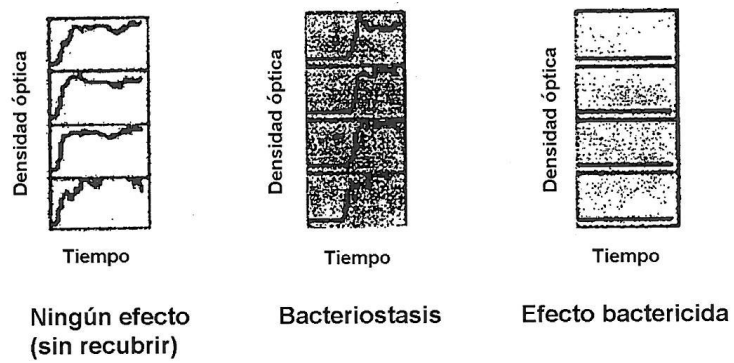


Fig. 2