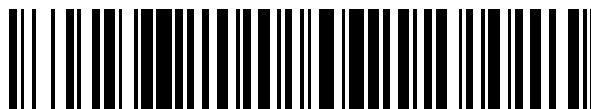


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 806**

51 Int. Cl.:

A01N 25/00 (2006.01)
A01N 25/08 (2006.01)
A01N 25/10 (2006.01)
A01N 25/34 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)
A01N 59/20 (2006.01)
A61L 15/00 (2006.01)
A61L 29/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.04.2009 E 09727788 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **05.11.2014 EP 2278875**

54 Título: **Material estratificado**

30 Prioridad:

04.04.2008 DE 102008001014

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

30.12.2014

73 Titular/es:

**BIO-GATE AG (50.0%)
Fahrenheitstrasse 11
28359 Bremen, DE y
FRAUNHOFER-GESELLSCHAFT ZUR
FÖRDERUNG DER ANGEWANDTEN
FORSCHUNG E.V. (50.0%)**

72 Inventor/es:

**WAGENER, MICHAEL;
SALZ, DIRK y
VISSING, KLAUS-DIETER**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 806 T3

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

DESCRIPCIÓN

Material estratificado

La invención se refiere a un material estratificado antimicrobiano y no citotóxico y a usos de dicho material estratificado.

En diversos campos 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 un género determinados. A esto se aspira especialmente en las aplicaciones médicas, de tecnología médica o de tecnología de la higiene, en el sentido más amplio. Por lo tanto, por ejemplo en el área de los productos médicos y de higiene 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 antiincrustantes que contienen cobre. A este respecto han resultado ser especialmente eficaces los biocidas de amplio espectro de acción y, a este respecto especialmente los biocidas inorgánicos como, por ejemplo, la plata y sus iones. 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 material mismo, pero también en su entorno.

Frecuentemente, resulta problemático que los materiales de efecto antimicrobiano convencionales liberan inicialmente 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 de forma no deseada también sobre células superiores. Esto resulta molesto especialmente en el caso de productos médicos como apósitos para heridas, catéteres, lentes de contacto e implantes, ya que un producto médico tratado de esta manera 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 elaboración y el procesamiento de alimentos, especialmente en relación con envases que liberan biocidas así como en componentes que liberan biocidas, destinados a la elaboración o el procesamiento de alimentos. Además, el efecto antimicrobiano se agota rápidamente por la lixiviación del material provisto del principio activo biocida.

Para eliminar estas desventajas, según el documento WO03/024494 se propone un material adhesivo y de recubrimiento antimicrobiano que contiene partículas metálicas de plata 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 elaborado de forma sintética que generalmente se endurece después del procesamiento. Las partículas de plata están distribuidas uniformemente en el material adhesivo y de recubrimiento. En particular, el material adhesivo y de recubrimiento debe ser un barniz o un adhesivo, en particular, de base duroplástica o termoplástica. Sin embargo, resulta desventajoso que resulta difícil controlar o ajustar la velocidad de liberación de los iones metálicos.

Por tanto, la presente invención tenía el objetivo de proporcionar un material estratificado que se pudiera elaborar de la forma más sencilla y económica posible y que tuviera propiedades antimicrobianas, pero que no fuese citotóxico. Un material estratificado es antimicrobiano cuando inhibe, al menos durante diez horas, la proliferación de *Staphylococcus epidermidis*, medida de la manera descrita en el documento DE19758598A1. Además, un material estratificado es citotóxico si presenta un efecto citotóxico tal como se describe en la norma DIN-ISO10993-5. Además, el material estratificado debe tener un efecto antimicrobiano y no citotóxico lo más duradero posible. Debe poderse emplear a ser posible de forma universal y permitir también la realización de recubrimientos finos.

Por lo tanto, según la invención se propone un material estratificado antimicrobiano y no citotóxico que comprende

a) una capa de soporte,

b) al menos una capa de biocida, aplicada sobre la capa de soporte, con un principio activo biocida inorgánico seleccionado 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 aplicada sobre la capa de biocida, presentando la capa de control de transporte una permeabilidad al oxígeno (O₂) de 50 a menos de 100 (cm³ bar) / (día m²), teniendo la capa de soporte y la capa de control de soporte el mismo material base.

Con la permeabilidad al oxígeno de la capa de control de transporte, elegida según la invención, es posible liberar el principio activo biocida a partir de la capa de biocida a través de la capa de control de transporte en una cantidad de efecto antimicrobiano y al mismo tiempo no citotóxica. En comparación con los materiales antimicrobianos convencionales, el material estratificado según la invención permite prever en el material

5 estratificado mismo una alta concentración de biocida que normalmente tendría un efecto citotóxico. La capa de biocida forma en cierto modo un depósito del principio activo biocida, para permitir una liberación duradera del principio activo biocida. Al prever la capa de control de transporte es posible además limitar la concentración del principio activo biocida liberado a partir de la capa de biocida a través de la capa de control de transporte, de modo que este ya no tiene un efecto citotóxico, pero al mismo tiempo sigue teniendo un efecto antimicrobiano. Por lo

10 tanto, la capa de control de transporte tiene una función de control y de 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 estratificado. La capa de control de transporte puede estar dispuesta en ambas caras o sólo en una cara de la capa de biocida. Lo último resulta preferible especialmente si el material estratificado según la invención forma un recubrimiento sobre un cuerpo sólido. En tal caso, el cuerpo recubierto con el material

15 estratificado según la invención puede cubrir la cara de la capa de biocida que no está cubierta con la capa de control de transporte.

En el sentido del presente texto, un principio activo biocida es cualquier sustancia que pueda desarrollar un efecto antimicrobiano en el sentido descrito anteriormente (principio activo biocida en sentido estricto). Entre los principios activos biocidas figuran también aquellas sustancias que por transformación producen el principio activo

20 biocida en sentido estricto en el entorno en el que se ha de usar adecuadamente un material estratificado correspondiente. Por ejemplo, si el principio activo biocida en sentido estricto es un ión metálico, especialmente un catión de plata, cobre y/o cinc, también son principios activos biocidas la plata metálica, el cobre o el zinc y aleaciones, complejos y otras sustancias a partir de las que los cationes mencionados puedan liberarse en un entorno adecuado, por ejemplo en el área de una herida.

Sorprendentemente, ha resultado que, especialmente usando plata como principio activo biocida, por la permeabilidad al oxígeno elegida se puede conseguir un recubrimiento con un efecto antimicrobiano especialmente duradero. Esto resulta tanto más sorprendente que cabía esperar que el agua necesaria para la liberación de iones

25 de plata a partir de plata en forma de partículas no iba a poder pasar la capa de control de transporte en medida suficiente, de modo que no se iba a poder esperar un efecto antimicrobiano suficiente.

El experto entiende que un material estratificado 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 estratificado según la invención en cuanto a otros microorganismos se determina conforme al documento

30 DE19758598A1 con el microorganismo que ha de examinarse respectivamente en lugar de *Staphylococcus epidermidis*. Resultan preferibles especialmente aquellos materiales estratificados según la invención que sin ser citotóxicos tengan un efecto antimicrobiano contra uno o varios microorganismos del grupo constituido por *Bacillus*, *Clostridium*, *Enterobacter*, *Escherichia*, *Pseudomonas*, *Salmonella*, *Staphylococcus*, *Yersinia*, *Candida*.

35

Para formar una capa de biocida, el principio activo biocida puede estar incorporado especialmente en la capa de control de transporte y/o en la capa de soporte. En formas de realización preferibles de la invención, el material

40 estratificado comprende por tanto un principio activo biocida en forma de partículas, especialmente plata en forma de partículas, estando incorporadas las distintas partículas en la capa de soporte y/o en la capa de control de transporte.

El principio activo biocida y especialmente la plata como bactericida están presentes preferentemente como partículas, dado el caso, fundidas parcialmente entre ellas, tal como se obtienen mediante evaporación al vacío, pulverización catódica y deposición química en fase de gas y como se describen más adelante. Las partículas son

45 partículas de material macizo y no son partículas portadoras revestidas del principio activo biocida.

Preferentemente, la capa de control de transporte del material estratificado según la invención está formada de tal forma que presenta una permeabilidad a los gases para oxígeno (O_2) inferior a $100 \text{ (cm}^3\text{/bar) / (día m}^2\text{)}$, preferentemente de 50 a menos de $100 \text{ (cm}^3\text{/bar) / (día m}^2\text{)}$. Las capas de control de transporte de este tipo se pueden producir de manera especialmente conveniente mediante polimerización por plasma. Mediante los criterios

50 de permeabilidad a los gases que se acaban de describir, realizando los ensayos de rutina habituales, el experto puede determinar los materiales de partida y los parámetros adecuados para la fabricación de una capa de control de transporte correspondiente. Las capas de control de transporte especialmente preferibles se indican en el siguiente curso de esta descripción y en los ejemplos.

La capa de control de transporte se puede elaborar con ayuda de la tecnología de vacío. Especialmente en el caso

55 de compuestos orgánicos evaporables resulta apropiado el procedimiento de polimerización por plasma (PE-CVD)

para depositar una capa de control de transporte sobre un sustrato. Los compuestos orgánicos son por ejemplo hidrocarburos lineales o cíclicos, saturados o insaturados que dado el caso pueden presentar funcionalidades adicionales (por ejemplo, sustituyentes). Preferentemente, estas funcionalidades opcionales contienen heteroátomos, siendo especialmente preferibles los grupos hidroxilo, los grupos carboxilo o las aminas. Además de los compuestos orgánicos también se pueden emplear compuestos organometálicos para elaborar una capa de control de transporte mediante polimerización por plasma. A este respecto, resulta preferible la deposición de óxido de titanio y óxido de vanadio; en estos casos, la capa de control de transporte se elabora de forma especialmente preferible mediante la polimerización apoyada por plasma de propóxido de titanio o triisopropóxido de vanadio. Si la presión de vapor del componente organometálico se incrementa mediante calentamiento, también se pueden elaborar óxidos de wolframio a partir de epóxido de wolframio y óxido estánico a partir del tetravinilestaño no tóxico.

Además, la deposición de la capa de control de transporte se puede realizar mediante pulverización catódica, pudiendo usarse una tensión continua (CC), de frecuencia media (FM) y de alta frecuencia (AF). Para depositar capas oxídicas (por ejemplo, óxido de titanio, óxido de hafnio), la diana metálica se hace funcionar en el modo reactivo de pulverización catódica reactiva con corriente continua en una atmósfera de Ar/O₂. No obstante, alternativamente, se puede trabajar también en el modo de alta frecuencia. Además de los óxidos, en principio se pueden usar también carburos, sulfuros, titanatos, vanadatos, wolframatos, selenatos y molibdatos. Para ello, se usa un material catódico que corresponde al material estratificado. Dado que los compuestos mencionados son aisladores, los recubrimientos de este tipo se pueden realizar por pulverización catódica con una tensión de alta frecuencia. Generalmente, sin embargo, no resulta un material estratificado que corresponde a la composición química del material de diana. En este procedimiento son posibles desviaciones de la estequiometría.

Además de las propiedades antibacterianas, no citotóxicas pueden ser de gran importancia otras funciones de las capas. En el caso de implantes que deben presentar una alta resistencia mecánica al desgaste es necesaria una alta dureza de las capas que se consigue mediante la capa de control de transporte según la invención. Preferentemente el material estratificado según la invención y en especial la capa de control de transporte presentan una dureza superior a 1 GPa con medición por nanoindentación.

Asimismo, resulta preferible que la energía superficial que influye en la adhesión celular se sitúa entre 40 y 110 mN/m. Especialmente en el caso de superficies estables a largo plazo resultan preferibles unas energías superficiales de 50 a 110 mN/m. Para materiales estratificados repelentes de suciedad, la energía superficial es inferior a 30 mN/m. Esta característica superficial puede ajustarse dado el caso mediante un recubrimiento adicional muy fino.

La duración de acción del recubrimiento o el período de tiempo en el que ha de liberarse el bactericida se puede prolongar mediante la realización de varias capas de biocida y capas de control de transporte (multicapas) inmediatamente seguidas. A este respecto, resulta preferible especialmente un recubrimiento con la estructura AG/SiO₂/Ag/SiO₂/AG/SiO₂/Ag/SiO₂, esta presenta un efecto antibacteriano notablemente más largo en comparación con el recubrimiento AG/SiO₂. Además, existe la posibilidad de ajustar el color del recubrimiento mediante la elección de la estructura de capas. Si se depositan dos capas de AG/SiO₂ una encima de otra y si el color del primer recubrimiento es amarillo y el del segundo es azul, resulta verde como color del recubrimiento en su conjunto.

En muchas aplicaciones, especialmente en las aplicaciones médicas, la esterilizabilidad del sustrato recubierto es un requisito importante de la utilizabilidad. En este caso, la estructura de capas o el envase han de elegirse de tal forma que el recubrimiento mediante rayos gama y tratamiento en autoclave o mediante el tratamiento con óxido de etileno no conduzca al fallo del recubrimiento. Las capas que se pueden esterilizar bien en autoclave o con óxido de etileno deben presentar una buena adherencia al sustrato. Por ello, para este campo de aplicación resulta especialmente preferible un tratamiento previo del sustrato en plasma de oxígeno.

Asimismo, hay que tener en cuenta que para la aptitud para el tratamiento en autoclave, el recubrimiento debe ser estable a temperaturas hasta al menos 200°C. Esta estabilidad térmica existe en prácticamente todos los óxidos así como en muchas capas altamente reticuladas, puramente orgánicas. Los procedimientos de elaboración representados en esta descripción y en los ejemplos, para capas de control de transporte y sus materiales pueden ser ampliados por el experto en conocimiento de esta invención, dado el caso con la ayuda de su conocimiento técnico general, para desarrollar mediante trabajos rutinarios fácilmente capas de control de transporte con otros materiales y/o procedimientos de elaboración.

Habitualmente, los principios activos biocidas inorgánicos son económicos, fáciles de adquirir y fáciles de procesar. El principio activo biocida se puede presentar mediante diversos procedimientos, en particular, se puede presentar en una superficie que ha de recubrirse con un material estratificado. Para aplicar un principio activo

biocida inorgánico resultan especialmente apropiadas la evaporación en vacío, la pulverización catódica y la deposición química por vapor.

Los principios activos biocidas que se han de emplear según la invención actúan contra una multiplicidad de diferentes microorganismos e intervienen de múltiples maneras en el metabolismo de estos. Por consiguiente, usando estos principios activos biocidas se produce con menor frecuencia la formación de resistencias en bacterias que usando biocidas orgánicos de acción específica, especialmente antibióticos.

Ha resulta ser especialmente ventajoso un material estratificado según la invención en el que el principio activo biocida es plata, un catión de plata o un complejo que libere plata o catión de plata o una aleación de este tipo. Especialmente la plata metálica puede ser procesada fácilmente y se puede adquirir en una alta calidad a un precio relativamente bajo, de modo que también el material estratificado según la invención puede elaborarse a su vez de forma relativamente económica.

Convenientemente, el principio activo biocida está presente en forma granulada en el material estratificado según la invención, siendo preferible un tamaño de granos medio de 5 a 100 nm de las partículas primarias. Los polvos tan finos de principios activos biocidas se pueden preparar de manera fácil especialmente para biocidas inorgánicos, y entre estos especialmente para plata, pero también para cobre y zinc, así como mezclas, complejos y aleaciones de los tres metales mencionados. Por el reducido tamaño medio de granos, el principio activo biocida presenta una elevada superficie específica, de modo que puede ser liberado bien a partir de la capa de biocida especialmente mediante difusión. Además, resulta ventajoso que por la elevada superficie específica, una inactivación química del principio activo granulado, tal como en ocasiones hay que procurarla por ejemplo en entornos de heridas, afecta habitualmente solo a una parte de la superficie, de modo que la liberación del principio activo biocida a partir de la capa de biocida es posible incluso bajo condiciones adversas. Han resultado ser especialmente ventajosos aquellos materiales estratificados según la invención en los que el tamaño de granos medio del principio activo biocida se situaba entre 5 y 50 nm, preferentemente entre 5 y 20 nm. Si el principio activo biocida es plata o una aleación de plata, en estas distribuciones de tamaños de granos se habla también de plata a nanoescala o de una aleación de plata a nanoescala.

En caso de usar plata, cobre y zinc, sus iones y sus complejos metálicos o una mezcla o aleación de estos elementos como principio activo biocida, resulta especialmente preferible que el principio activo biocida no tenga contacto directo con el sustrato electroconductor. Por lo tanto, especialmente si el recubrimiento según la invención ha de aplicarse sobre un sustrato de metal como por ejemplo un acero inoxidable, titanio o aleaciones de titanio, preferentemente se ha de producir mediante la capa de soporte una separación electroaislante entre el principio activo biocida y el sustrato.

Según el campo de aplicación, la capa de biocida puede presentar un espesor de al menos 1 nm, preferentemente de al menos 3 nm, de forma especialmente preferible de no más de 1 nm, preferentemente de no más de 100 nm. Si el material estratificado comprende varias capas de biocida, estos espesores son válidos para cada capa de biocida individual. Aparte de la presencia del principio activo biocida, no es necesario que la capa de biocida se componga de otro material que la capa de soporte y/o la capa de transporte, más bien, el principio activo biocida también puede estar incorporado en una o entre ambas capas. En este caso, el "espesor de la capa de biocida" se refiere al espesor de aquella zona de la capa de soporte y/o de la capa de control de transporte en la que está incorporado el principio activo biocida. En caso de usar principios activos biocidas granulados, la capa de biocida es por tanto al menos tan espesa que el material granulado. Preferentemente, el espesor de la capa de biocida mide al menos 1 nm a 100 nm, resultan especialmente preferibles los espesores de capa de 3 nm a 50 nm, especialmente si el principio activo biocida es plata, cobre y/o zinc o sus iones, complejos metálicos o una mezcla o aleación de estos elementos. Se ha mostrado que en el material estratificado según la invención basta incluso con espesores de capa tan reducidas de un principio activo biocida (especialmente de un principio activo biocida que contenga plata a nanoescala) para poder conseguir de forma duradera un efecto antimicrobiano, no citotóxico.

Además, resulta preferible un material estratificado según la invención en el que la capa de biocida comprenda además: oro, platino, paladio, iridio, estaño, antimonio, sus iones, sus complejos metálicos o una mezcla o aleación del principio activo biocida con uno o varios de estos elementos. La adición de los elementos mencionados al principio activo biocida aumenta y/o prolonga el efecto antimicrobiano. Los elementos mencionados están presentes preferentemente de forma ligada en forma catiónica en intercambiadores de iones, en forma de un complejo o como sal, preferentemente de un ácido carboxílico polimérico.

Además, resulta preferible un material estratificado según la invención en el que la capa de control de transporte y/o la capa de soporte presenten un material de base seleccionado del grupo constituido por

a) un material de base orgánico, especialmente 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, especialmente TiO_2 y Al_2O_3 , y un metal no biocida, especialmente titanio o acero inoxidable médico.

- 5 Se entiende que el material de base presenta un espesor y una permeabilidad que permitan una liberación del principio activo biocida a través de la capa de control de transporte en una concentración en la que el principio activo biocida liberado de esta forma pueda actuar de forma antimicrobiana y no citotóxica. Resulta especialmente preferible que el material de base sea microporoso. Especialmente para elaborar capas finas resulta preferible elaborar la capa de control de transporte mediante procedimientos de polimerización por plasma o por pulverización catódica. De esta manera es posible elaborar capas de control de transporte muy finas, a través de las cuales puedan difundirse principios activos biocidas, como por ejemplo plata atómica o catiónica, confiriendo al material estratificado su efecto antimicrobiano, no citotóxico.

15 Preferentemente, la capa de control de transporte se elabora de tal forma que su espesor de capa, su densidad, su capacidad de absorción de humedad, su impermeabilidad a la difusión frente a vapor de agua, su composición química y su estructura reticulada permitan la liberación del principio activo biocida a través de la capa de control de transporte, de tal forma que el principio activo biocida liberado de esta manera pueda tener un efecto antimicrobiano y no citotóxico. Por ejemplo, si una capa de polímero de plasma sirve de capa de control de transporte, preferentemente la misma está fuertemente reticulada y presenta una baja permeabilidad específica al vapor de agua y 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 un efecto antimicrobiano suficiente, pero no citotóxico del principio activo biocida.

25 Resulta especialmente preferible un material estratificado según la invención en el que la capa de soporte y/o la capa de control de transporte presenten una parte de silicio de 20 a 60%, preferentemente de 10 a 30% y una parte de oxígeno de 30 a 50%. Se entiende que las partes han de ajustarse una respecto a otro de tal forma que en total no sumen más del 100%. Las partes se determinan por espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS); en la determinación de las partes de silicio, de carbono y de oxígeno no entran en consideración elementos que como por ejemplo el hidrógeno no puedan determinarse por análisis de XPS. Por tanto, en la capa de soporte y/o en la capa de control de transporte, además de silicio, carbono y oxígeno, también pueden estar presentes otros elementos (a saber, aquellos que no pueden determinarse por XPS), sin que estos otros elementos se tuvieran en consideración en la determinación de las partes de silicio, de carbono y de oxígeno. Las partes de silicio, de carbono y de oxígeno se indican en porcentaje atómico y/o porcentaje molar de los elementos detectables mediante el análisis de XPS.

35 Preferentemente, la capa de soporte y/o la capa de control de transporte de un material estratificado según la invención tiene un espesor medio de 5 nm a 500 nm. Sin embargo, especialmente en caso de usar una capa de soporte de polímero de plasma y/o una capa de control de soporte de polímero de plasma resulta preferible que la capa de soporte y/o a capa de control de transporte presenten un espesor de 5 a 200 nm, preferentemente de 10 a 100 nm. Con estos espesores de capa, especialmente en el caso de capas de soporte y/o capas de control de transporte elaboradas mediante polimerización por plasma, es posible elaborar excelentes materiales estratificados antimicrobianos y no citotóxicos. Al mismo tiempo, estas capas de soporte y/o capas de control de transporte son muy finas, de modo que casi no se perciben ópticamente o incluso pueden ser transparentes.

45 Resulta especialmente ventajoso que la capa de biocida y la capa de soporte y/o la capa de control de transporte presenten todas ellas un material de base común. De esta manera es posible especialmente aplicar en primer lugar un principio activo biocida (especialmente plata, cobre y/o cinc) preferentemente a nanoescala sobre una capa de soporte y, a continuación, si se desea, aplicar una o varias capas de biocida adicionales mediante la aplicación del material de base de otra capa de soporte. A continuación es posible elaborar el material estratificado según la invención mediante la aplicación del material de base de la capa de control de transporte en un solo paso de trabajo adicional incorporando el principio activo biocida en dicho material estratificado.

50 Además, el material de base de la capa de control de transporte puede elegirse de tal forma que la capa de control de transporte presente además otras propiedades ventajosas aparte de la propiedad de permitir la liberación del principio activo biocida 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 y/o antiadherente (también para bacterias).

De forma especialmente preferible, la capa de soporte y la capa de control de transporte presentan el mismo material de base.

Además, según la invención resulta preferible un material estratificado que comprenda varias capas de soporte y capas de biocida, de forma que al menos una capa de biocida quede incorporada entre dos capas de soporte. De esta manera, el material estratificado puede comprender un mayor contenido de principio activo biocida de lo que sería posible mediante la incorporación en una sola capa. Especialmente si el principio activo biocida es un principio activo en forma de partículas puede ser que el espesor de la capa de biocida no pueda exceder un espesor máximo dependiente del material de base de la capa de soporte y/o de la capa de control de transporte sin que el material estratificado sufra pérdidas de estabilidad mecánica y especialmente de la resistencia a la abrasión. Usando varias capas de biocida que presenten respectivamente como máximo el espesor máximo es posible incrementar el contenido de principio activo biocida en el material estratificado según la invención sin pérdidas notables de estabilidad mecánica.

Cabía esperar que por el aumento del espesor del material estratificado según la invención y, por consiguiente, por el aumento de la distancia entre la superficie exterior de la capa de control de transporte y la capa de biocida más alejada de esta quedaría entorpecida demasiado la difusión del principio activo biocida a partir de dicha capa de biocida hacia la superficie de la capa de control de transporte como para que aún pudiera producirse una liberación del principio activo biocida. Pero si fuese posible una difusión, cabía temer que por el aumento del contenido de principio activo biocida el material estratificado liberara el principio activo en una cantidad más grande y por tanto citotóxica. Sin embargo, sorprendentemente ha resultado que, incluso desde la capa de biocida más alejada, el principio activo biocida llega a la superficie de la capa de control de transporte teniendo allí un efecto antimicrobiano y no citotóxico.

Unas combinaciones especialmente preferibles de la capa de soporte y la capa de transporte son: $\text{SiO}_2/\text{Ag}/\text{SiO}_2$; $\text{TiO}_2/\text{Ag}/\text{TiO}_2$; recubrimiento orgánico/Ag/recubrimiento orgánico; sistemas de recubrimiento con plata y con efecto antirreflejo.

Tanto la capa de biocida como el material estratificado según la invención en su conjunto pueden estar presentes en cualquier forma. En particular, la capa de biocida y el material estratificado según la invención pueden formar un recubrimiento sobre un cuerpo sólido, por ejemplo sobre una fibra, sobre una superficie de metal, de plástico y/o de vidrio. Sin embargo, la capa de biocida y el material estratificado según la invención también pueden formar un recubrimiento sobre partículas.

En caso de usar plata (especialmente plata a nanoescala) como principio activo biocida, el contenido en plata del material estratificado según la invención se sitúa preferentemente entre 1 y 100 ppm. Sorprendentemente, ha resultado que en un material estratificado según la invención la plata sólida puede desplegar ya con las cantidades indicadas un efecto antimicrobiano suficiente.

Según la invención, el material estratificado antes descrito, incluidas sus formas de realización, se puede usar para elaborar un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un cuerpo sólido. Especialmente, se puede usar para elaborar un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un producto médico, especialmente un catéter, un apósito para heridas, una lente de contacto, un implante, un clavo médico y/o un tornillo médico, un clavo de fijación ósea, un instrumento médico, o sobre un producto de higiene, especialmente una compresa, un tampón o un pañal, o sobre un envase de un producto médico o de higiene, o sobre un componente para la elaboración o el procesamiento de alimentos o sobre otro tipo de producto en el que se requiera una higiene especial. Como se ha descrito al principio, especialmente en el campo de los productos médicos y de higiene existe una necesidad de productos antimicrobianos y al mismo tiempo no citotóxicos. Esta necesidad se puede satisfacer de forma especialmente sencilla proviendo los productos convencionales con un material estratificado según la invención - por ejemplo en la forma de un recubrimiento con el material estratificado.

A continuación, la invención se describe con más detalle mediante formas de realización preferibles. Muestran:

la figura 1: una sección transversal de un material estratificado antimicrobiano y no citotóxico;

la figura 2: un desarrollo temporal del crecimiento bacteriano sobre diferentes superficies de poliuretano.

Ejemplo 1: elaboración de un material estratificado según la invención

Un sustrato de poliestireno con un tamaño de $25 \times 10 \times 10 \text{ mm}^3$ se somete al vacío a 1.5×10^{-2} mbares a una purificación fina de plasma (flujo de O_2 = 100 sccm, P = 1.000 W, t = 10 min.). A continuación, se realiza un recubrimiento de SiO_2 con la ayuda de un plasma de HMDSO/ O_2 (flujo de HMDSO = 10 sccm, O_2 = 100 sccm, P = 1.000 W). Al cabo de una duración de deposición de 10 min., sobre el sustrato resulta una capa con un espesor de aprox. 50 nm. Sobre esta capa se aplican partículas de plata con una presión parcial de H_2O de 5×10^{-3} con una fuente de pulverización catódica de alta frecuencia. El tiempo de pulverización catódica es de 10 min. y la potencia

de pulverización catódica es de 1.000 W. Al igual que la primera capa de SiO₂, la capa de control de transporte se elabora a su vez mediante polimerización por plasma a una presión de 0,015 mbares, una potencia de plasma de 1.000 W, un flujo de HMDSO de 10 sccm y un flujo de O₂ de 100 sccm. Al cabo de una duración de deposición de 10 min. resulta como capa de control de transporte una capa de SiO₂ con un espesor de aprox. 50 nm. La absorción de TEM de este recubrimiento está representada en la figura 1.

Ejemplo 2: elaboración de un material estratificado según la invención

Para elaborar un sistema de 5 o de 9 capas sobre una barra de metal con una longitud de 20cm y un diámetro de 5 mm, en primer lugar se realiza la purificación fina de plasma con los parámetros del ejemplo 1. A continuación, se realiza la deposición de un recubrimiento de SiO₂ y de las partículas de plata igualmente de la forma descrita en el ejemplo 1. Si estos dos recubrimientos de repiten una vez, después del recubrimiento final con la capa de control de transporte resulta el sistema de 5 capas (SiO₂/Ag/SiO₂/Ag/SiO₂), después de repetir cuatro veces el sistema de 7 capas (SiO₂/Ag/SiO₂/Ag/SiO₂/Ag/SiO₂/Ag/SiO₂). Después de la preparación se realizó un perfil de profundidad SIMS en dichas capas.

La figura 3 muestra un perfil de profundidad SIMS de un sistema de 5 capas del ejemplo 2. "Concentración" significa las partes de los elementos determinados respectivamente en % en átomos, "profundidad" significa la distancia de la superficie de la barra metálica en nm. El ejemplo 5 sigue describiendo la figura.

La figura 4 muestra un perfil de profundidad SIMS de un sistema de 9 capas del ejemplo 2. "Concentración" significa a su vez las partes de los elementos determinados respectivamente en % en átomos, "profundidad" significa la distancia de la superficie de la barra metálica en nm. El ejemplo 5 sigue describiendo la figura. La figura 5 muestra una toma TEM del sistema de 9 capas.

De la manera descrita en el ejemplo 2 es posible recubrir especialmente productos médicos tales como apósitos para heridas, clavos óseos y catéteres con un material estratificado según la invención.

Ejemplo 3: elaboración de otro material estratificado según la invención

Un sustrato que se ha de proveer de un material estratificado según la invención se provee en un primer paso de tratamiento con una película de dióxido de titanio por polimerización por plasma. Como precursor se usa tetraisopropóxido de titanio (TTIP) mezclado con oxígeno. El tiempo de polimerización es de cinco minutos. Resulta una película de TiO₂ con un espesor de 25 nm y con una buena adherencia. Sobre esta capa se aplican con partículas de plata a una presión parcial de H₂O de $5 \cdot 10^{-3}$ con una fuente de pulverización catódica de alta frecuencia. El tiempo de pulverización catódica es de 10 min. y la potencia de pulverización catódica es de 1.000 W. En un tercer paso de recubrimiento se aplica una capa de polímero de plasma (capa de control de transporte) sobre la capa de plata. La polimerización por plasma se realiza a su vez con TTIP mezclado con oxígeno. El sistema de capas total se compone por tanto de una estructura de TiO₂/Ag/TiO₂. El óxido de titanio se puede activar adicionalmente mediante radiación ultravioleta, es decir que se produce temporalmente un fuerte aumento de la energía superficial (más de 72 mN/m).

Con el material estratificado según la invención se pueden proveer especialmente bien los siguientes materiales: metales, especialmente titanio y acero inoxidable (dado el caso, médico), plásticos, especialmente poliuretano y celulosa, especialmente apósitos para heridas y telas no tejidas de celulosa.

Ejemplo 4: elaboración de otro material estratificado según la invención

En el ejemplo 3, las capas de TiO₂ se elaboran mediante polimerización por plasma del precursor orgánico de titanio (TTIP). Alternativamente, también se puede preparar óxido de titanio mediante pulverización catódica reactiva por magnetrón. Para ello, bajo una atmósfera de Ar/O₂ (presión parcial de O₂ = $7 \cdot 10^{-5}$ mbares) se pulveriza desde una diana metálica de Ti con una potencia de pulverización catódica con corriente continua de 4 kW. La tasa de deposición estática de capa asciende en este proceso a aprox. 30 nm/min.

Ejemplo 5: análisis de un material estratificado según la invención elaborado según el ejemplo 2

El sistema de 5 capas (figura 3) y el sistema de 9 capas (figura 4) del ejemplo 2 se analizaron mediante espectrometría de masas de iones secundarios (SIMS). Durante ello, en el recubrimiento se dispara un agujero con un rayo de iones de Ar. El material levantado (por pulverización catódica) se analiza mediante SIMS. Mediante un funcionamiento continuo de la fuente de iones de Ar y del SIMS es posible un análisis de elementos según la profundidad. Como material de referencia se eligió SiO₂, porque la parte de oxígeno en el recubrimiento presenta

una parte de oxígeno similar. Se registraron los elementos hidrógeno (H), oxígeno (O), silicio (Si), plata (Ag), hierro (Fe) y carbono (C).

- 5 El espesor total de capa del sistema de 5 capas es de aprox. 150 nm y el del sistema de 9 capas es de aprox. 250 nm. El espesor del recubrimiento se mide desde la superficie del recubrimiento hasta la profundidad donde aumenta la señal de hierro. Las distintas capas de SiO₂ tienen respectivamente un espesor de aprox. 50 nm que están separadas respectivamente por una capa de plata con un espesor de 10 nm. La concentración de plata en las distintas capas de Ag es aproximadamente igual.

- 10 La figura 2 muestra una prueba del efecto antimicrobiano de una superficie de poliuretano provista de un material estratificado según la invención según el ejemplo 1 en comparación con una superficie de poliuretano no tratada. El efecto antimicrobiano se comprobó con *Staphylococcus epidermidis* tal como se describe en el documento DE19758598A1. La figura 2 muestra el desarrollo de la densidad óptica y por tanto el número de bacterias durante un período de tiempo de 48 horas. Se representa respectivamente el desarrollo del crecimiento bacteriano sobre el sistema de 5 capas antes descrito y del sistema de 9 capas antes descrito, respectivamente en 4 experimentos independientes.

- 15 Sobre una superficie de poliuretano no tratada se realiza en muy poco tiempo un crecimiento bacteriano (no representado), mientras que sobre los materiales estratificados según la invención se produce dentro del período de tiempo representado un crecimiento bacteriano claramente retrasado. Por lo tanto, el material estratificado según la invención es antimicrobiano. Además, según DIN-ISO10993-5 no es citotóxico (no hay figura al respecto).

REIVINDICACIONES

1. Material estratificado antimicrobiano y no citotóxico que comprende
 - a) una capa de soporte,
 - b) al menos una capa de biocida, aplicada sobre la capa de soporte, con un principio activo biocida inorgánico seleccionado 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
 - c) una capa de control de transporte aplicada sobre la capa de biocida, presentando la capa de control de transporte una permeabilidad al oxígeno (O_2) de 50 a menos de 100 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2), teniendo la capa de soporte y la capa de control de soporte el mismo material base.
2. Material estratificado según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la capa de control de transporte presenta una permeabilidad a los gases para oxígeno (O_2) de 80 a menos de 100 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2), preferentemente de 90 a menos de 100 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2).
3. Material estratificado según la reivindicación 1 o 2, **caracterizado porque** el principio activo biocida tiene un tamaño medio de granos de 5 a 100 nm.
4. Material estratificado 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 mezcla o aleación del principio activo biocida con uno o varios de estos elementos.
5. Material estratificado según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de control de transporte y la capa de soporte presentan un material de base seleccionado del grupo constituido por
 - a) un material de base orgánico, especialmente 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, especialmente TiO_2 y Al_2O_3 , y un metal no biocida, especialmente titanio o acero inoxidable médico.
6. Material estratificado según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la capa de control de transporte presenta una parte de silicio de 20 a 60%, una parte de carbono de 10 al 30% y una parte de oxígeno de 30 a 50%.
7. Material estratificado según una de las reivindicaciones anteriores, en el que la capa de biocida tiene un espesor medio de 5 a 100 nm, y/o en el que la capa de control de transporte tiene un espesor medio de 5 a 500 nm.
8. Material estratificado según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** la capa de control de transporte presenta una parte de silicio de 20 a 60%, una parte de carbono de 10 al 30% y una parte de oxígeno de 30 a 50%.
9. Material estratificado según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el material estratificado comprende varias capas de soporte y capas de biocida, de forma que al menos una capa de biocida queda incorporada entre dos capas de soporte.
10. Uso de un material estratificado según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un cuerpo sólido.
11. Uso de un material estratificado según una de las reivindicaciones 1 a 9 para la elaboración de un recubrimiento antimicrobiano y no citotóxico sobre un producto médico, especialmente un catéter, un apósito para heridas, una lente de contacto, un implante, un clavo médico y/o un tornillo médico, un clavo de fijación ósea, un instrumento médico, o sobre un producto de higiene, especialmente sobre una compresa o un pañal, o sobre un envase de un producto médico o de higiene, o sobre un componente para la elaboración o el procesamiento de alimentos o sobre otro tipo de producto en el que se requiera una higiene especial.
12. Uso de una capa de control de transporte con una permeabilidad a los gases para oxígeno (O_2) comprendida en el intervalo de 50 a menos de 1.000 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2), preferentemente en el intervalo de 80 a menos de 100 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2), de forma especialmente preferible 90 a menos de 100 ($cm^3 \text{ bar}$) / (día m^2), para elaborar un material estratificado según una de las reivindicaciones 1 a 9.

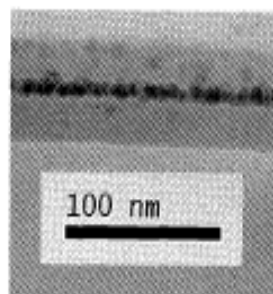


Figura 1

5 capas



9 capas



Figura 2

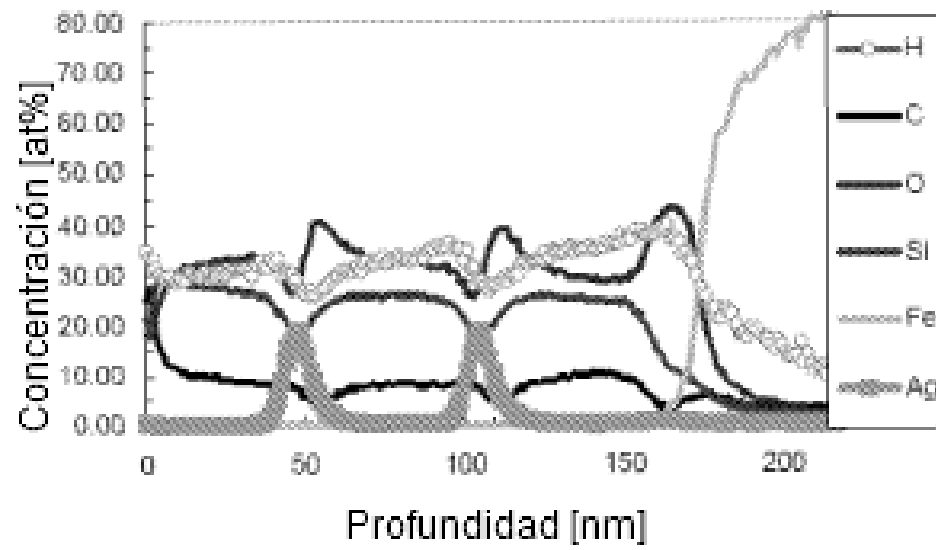
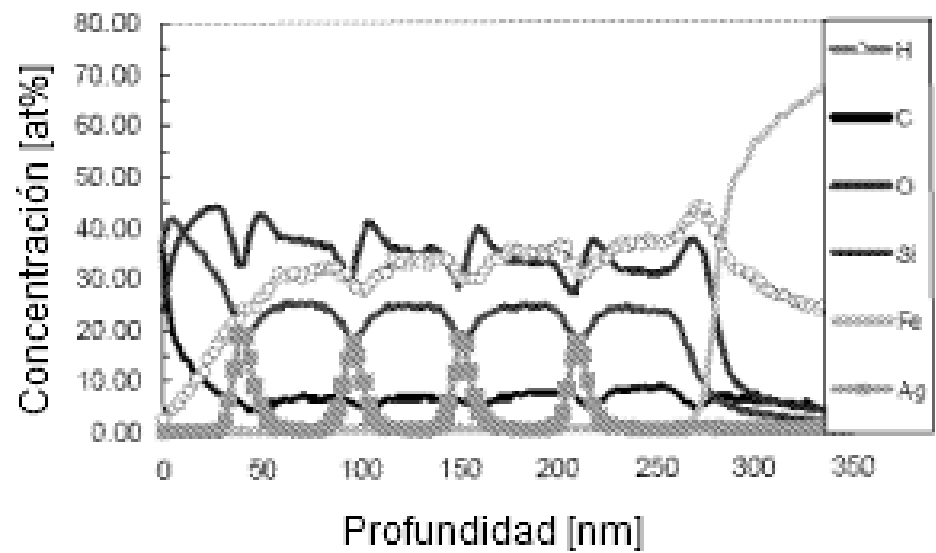


Figura 3



-Figura 4

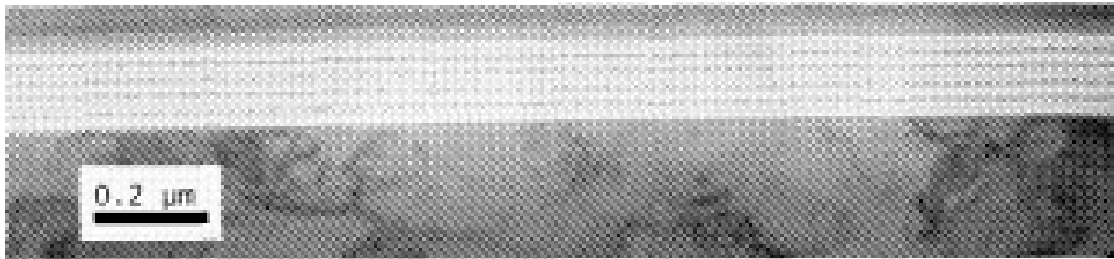


Figura 5