



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

(11) PI 0710600-9 B1

(22) Data do Depósito: 05/04/2007

(45) Data de Concessão: 08/05/2018



(54) Título: SUBSTRATO QUE TEM UMA SUPERFÍCIE DOADORA DE ELÉTRONS COM PARTÍCULAS DE METAL QUE COMPREENDEM PALÁDIO SOBRE A DITA SUPERFÍCIE, SEU USO E PROCESSO DE FABRICAÇÃO, BEM COMO OBJETO QUE O COMPREENDE

(51) Int.Cl.: A61L 2/238; A61L 27/30; A61L 29/10; A61L 31/08; C23C 20/04; A01N 59/16

(30) Prioridade Unionista: 07/04/2006 US 60/790,307

(73) Titular(es): BACTIGUARD AB

(72) Inventor(es): MATTIAS OHRLANDER; BILLY SÖDERVALL

Relatório Descritivo da Patente de Invenção para "**SUBSTRATO QUE TEM UMA SUPERFÍCIE DOADORA DE ELÉTRONS COM PARTÍCULAS DE METAL QUE COMPREENDEM PALÁDIO SOBRE A DITA SUPERFÍCIE, SEU USO E PROCESSO DE FABRICAÇÃO, BEM COMO OBJETO QUE O COMPREENDE**".

Campo da invenção

A presente invenção refere-se a um novo substrato com nanopartículas, que torna possível modificar as propriedades da superfície referentes à biocompatibilidade assim como às propriedades antimicrobianas de uma maneira que possa ser repetida e controlada. Exemplos de propriedades da superfície, que podem ser modificadas, incluem, porém não estão limitadas a hidrofobicidade, adsorção de proteínas, adesão de bactérias, crescimento para dentro de tecidos, ativação complementar, resposta inflamatória, trombogenicidade, coeficiente de atrito e dureza da superfície. Exemplos de usos do substrato incluem, porém não estão limitados à prevenção da transmissão de bactérias e em particular das infecções nosocomiais. A presente invenção também se refere objetos que compreendem o dito novo substrato. A presente invenção também refere-se ao uso do dito substrato. Finalmente, a presente invenção também refere-se a um processo para a fabricação de tal substrato.

Antecedentes

Sempre foi desejável modificar as características da superfície para se conseguir propriedades úteis. Em particular é desejável ser capaz de modificar as propriedades da superfície que sejam importantes em associação com objetivos antimicrobianos e biocompatíveis. Exemplos de modificações de superfície para diferentes finalidades estão delineados a seguir.

A US 6.224.983 descreve um artigo com um revestimento adesivo, antimicrobiano e biocompatível que compreende uma camada de prata estabilizada por exposição a um ou mais sais de um ou mais metais selecionados do grupo que consiste em platina, paládio, ródio, irídio, rutênio e ósmio. A espessura da camada de prata está na faixa de 2-2000 Å (Ångström, Angstrom, 10^{-10} m) e outras faixas descritas são 2-350 Å e 2-50 Å. Há também exemplos de uma espessura da camada de prata de 50 Å, 350 Å, 500 Å

e 1200 Å. O substrato pode ser látex, poliestireno, poliéster, cloreto de polivinila, polímeros de ABS, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida ou borracha sintética.

5 A US 5.965.204 descreve um processo para a preparação de um artigo feito de um substrato não-condutor que tem um revestimento que compreende uma camada de prata, que foi depositada depois da ativação da superfície com íons estanosos. Também é descrito um outro revestimento que compreende um metal do grupo da platina ou ouro. A espessura da camada de prata está na faixa de 2-2000 Å e outras faixas descritas são 2-350
10 Å e 2-50 Å. Também há exemplos de uma espessura da camada de prata de 50 Å, 350 Å, 500 Å e 1200 Å.

A US 5.747.178 descreve um artigo feito por deposição de uma camada de prata. Diz-se que a camada é adesiva, antimicrobiana e biocompatível. A camada de prata pode ser estabilizada por exposição a uma solução de sal de um ou mais metais do grupo da platina ou ouro. A espessura
15 da camada de prata está na faixa de 2-2000 Å e outras faixas descritas são 2-350 Å e 2-50 Å. Também há exemplos de uma espessura da camada de prata de 50 Å, 350 Å, 500 Å e 1200 Å. O artigo pode ser feito de látex, poliestireno, poliéster, cloreto de polivinila, poliuretana, polímeros de ABS, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida ou borracha sintética.
20

A US 5.395.651 descreve um processo de preparação de um dispositivo antimicrobiano que compreende um material não-condutor com um revestimento de prata. O revestimento também compreende um metal do grupo da platina e/ou ouro. O processo compreende as etapas: 1 ativação da superfície a ser revestida; 2 deposição da prata sobre a superfície; 3 tratamento da superfície com um sal de um metal do grupo da platina e/ou ouro, que deve ser realizado durante um tempo apenas suficiente para resultar em um revestimento fino; 4 enxágüe com água. O tratamento de etapa 3
25 pode utilizar um sal de platina ou de paládio em combinação com ouro. Nada é dito a respeito da espessura do revestimento de metal do grupo da platina e/ou ouro. The revestimento é descrito apenas como um revestimento fino. Nada é dito a respeito de partículas de metal sobre o revestimento de prata.
30

A espessura da camada de prata está na faixa de 2-2000 Å e outras faixas descritas são 2-350 Å e 2-50 Å. Também há exemplos de uma espessura da camada de prata de 50 Å, 350 Å, 500 Å e 1200 Å.

5 A US 5.320,908 descreve um revestimento adesivo, antimicrobiano e biocompatível que consiste essencialmente em uma camada de prata depositada por um ou mais metais do grupo da platina ou ouro. O revestimento pode ser transparente ao olho humano. A espessura da camada de prata está na faixa de 2-2000 Å e outras faixas descritas são 2-350 Å e 2-50 Å. Também há exemplos de uma espessura da camada de prata de 50 Å,
10 350 Å, 500 Å e 1200 Å. O artigo pode ser feito de látex, poliestireno, poliéster, cloreto de polivinila, poliuretano, ABS polímeros, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida ou borracha sintética.

A US 5 695 857 descreve superfícies antimicrobianas com diversas camadas de um primeiro metal e um segundo metal mais nobre. O metal antimicrobiano ativo pode, por exemplo, ser platina, ouro, prata, zinco, estanho, antimônio e bismuto. O metal mais nobre pode, por exemplo, ser selecionado do grupo que consiste em platina, ósmio, irídio, paládio, ouro, prata e carbono. A superfície deve ser usada com fluidos biológicos e cada uma das camadas que não está em contato com o substrato é descontínua de modo que a camada de baixo esteja exposta. Um exemplo de uma superfície é de prata revestida com ouro ou platina. Outros exemplos são cobre em combinação com prata, cobre em combinação com uma liga de cobre e prata, cobre em combinação com ouro ou uma liga de prata e cobre em combinação com ouro.

25 A CH 654 738 A5 descreve implantes cirúrgicos feitos de aço inoxidável, que é revestido com uma primeira camada de cobre e uma segunda camada de prata, de ouro, de ródio ou de paládio. A prata é descrita como tendo uma ação bactericida. A CH 654 738 A5 descreve explicitamente uma superfície na qual o aço inoxidável é revestido com 10 µm de cobre e 5 µm (50 000 Å) de paládio. Todas as superfícies descritas na CH 654 738
30 A5 têm uma camada de 10 µm de cobre (100 000 Å) e ou de 10 µm de prata ou de 5 µm de ouro ou de 5 µm de paládio.

A WO 2005/073289 descreve fibras feitas de um compósito de polímero que compreende nanopartículas de metal. É afirmado que muitos metais têm efeitos antimicrobianos. As fibras antimicrobianas são mencionadas. Um exemplo é uma fibra hidrofílica usada em curativos antimicrobianos para feridas. As fibras com propriedades antimicrobianas podem compreender Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi ou Zn ou qualquer combinação dos mesmos.

Breve Sumário da Presente Invenção

Um problema no estado da técnica em relação a superfícies é como fornecer uma superfície que, por exemplo, seja antimicrobiana e biocompatível, em que em uma maneira que possa ser repetida seja possível modificar a hidrofobicidade, a adsorção de proteínas, a adesão de bactérias, o crescimento para dentro de tecidos, a ativação complementar, a resposta inflamatória, a trombogenicidade, o coeficiente de atrito e a dureza da superfície.

Os presentes inventores descobriram que o problem mencionado acima no estado da técnica é resolvido por um substrato que tenha uma superfície doadora de elétrons, caracterizada pelo fato de que há partículas de metal sobre a dita superfície, as ditas partículas de metal compreendem paládio e pelo menos um metal selecionado do grupo que consiste em ouro, rutênio, ródio, ósmio, irídio e platina e em que a quantidade das ditas partículas de metal é de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Outras modalidades da presente invenção estão definidas nas reivindicações dependentes anexas, que são aqui incorporadas como referência.

Descrição

Definições

Antes que a invenção seja descrita em detalhes, deve ser entendido que esta invenção não está limitada a configurações, etapas do processo e materiais especiais aqui descritos pois tais configurações, etapas do processo e materiais podem variar um pouco. Também deve ser entendido que a terminologia empregada neste caso é usada com a finalidade de des-

crever somente modalidades em particular e não se pretende que seja limitativa pois o âmbito da presente invenção é limitado apenas pelas reivindicações anexas e equivalentes das mesmas.

5 Deve ser observado que, como usado neste relatório descritivo e nas reivindicações anexas, as formas "um", "uma" e "o, a" incluem as formas no plural referentes a não ser se o contexto claramente afirmar o contrário.

Os termos a seguir são usados em todo o texto do relatório descritivo e das reivindicações.

10 "Adesão de bactérias" como usado neste caso é o fenômeno no qual as bactérias aderem a uma superfície.

"Antimicrobiano" como usado neste caso é a propriedade de suprimir ou de eliminar o crescimento microbiano.

15 "Biocompatível" como usado neste caso é a capacidade de um material funcionar com uma resposta apropriada do hospedeiro em uma aplicação específica.

"Biofilme" como usado neste caso é uma fina camada na qual estão incrustados os microorganismos. Os biofilmes ocorrem quando os microorganismos colonizam uma superfície.

20 "Ativação complementar" como usado neste caso é um sistema complexo de fatores no plasma do sangue que pode ser ativado por uma reação em cadeia do componente C1 to C9, que dá origem a alguns efeitos biológicos. A ativação complementar ocorre de duas maneiras a) o clássico C1 a C9 ou b) a alternativa por ativação direta de C3.

25 "Ângulo de contato". Para uma dada gotícula sobre uma superfície sólida o ângulo de contato é uma medida do ângulo formado entre a superfície de um sólido e a linha tangente ao raio da gotícula do ponto de contato com o sólido.

30 "Material doador de elétrons" como usado neste caso é um material, que em associação com um outro material mais nobre tem a capacidade de transferir elétrons para o material mais nobre. Um exemplo é um material menos nobre juntamente com um material mais nobre.

"Superfície doadora de elétrons" como usado neste caso é uma

camada da superfície que compreende um material doador de elétrons.

"Hidrofobicidade" de uma superfície como usado neste caso descreve as interações entre a superfície e a água. As superfícies hidrófobas têm pouca ou nenhuma tendência a adsorver água e a água tende a "formar uma gota" sobre suas superfícies. O termo hidrofobicidade de uma superfície está também intimamente ligado à sua energia da superfície. Enquanto a energia da superfície descreve interações da superfície com todas as moléculas, a hidrofobicidade descreve as interações da superfície com a água.

"Histerese de ângulo de contato" como usado neste caso é a diferença entre os valores de ângulo de contato em avanço e em recesso. O ângulo de contato em avanço de uma gota de água sobre uma superfície é o ângulo de contato quando o limite água e ar está se movendo sobre e que molha a superfície, ao passo que o ângulo em recesso é o ângulo de contato quando o limite entre a água e o ar é retirado sobre uma superfície pré-umedecida.

A "resposta inflamatória" ocorre quando os tecidos são danificados por vírus, bactérias, trauma, substâncias químicas, calor, frio ou qualquer outro estímulo prejudicial. As substâncias químicas que incluem bradiquinina, histamina, serotonina e outras são liberadas por células especializadas. Estas substâncias químicas atraem macrófagos de tecido e células brancas do sangue para se localizar em uma área para engolfar e destruir as substâncias químicas estranhas.

"Modificar" significa reduzir ou melhorar uma propriedade.

"Nobre" é usado neste caso em um sentido relativo. É usado para relacionar materiais inclusive metais entre si dependendo de como eles interagem um com o outro. Quando dois metais forem submersos em um eletrólito, embora ligados eletricamente, o termo metal "menos nobre" é usado para representar o metal que experimenta corrosão galvânica. O termo "mais nobre" é usado para representar o outro metal. Os elétrons serão transferidos do metal "menos nobre" para o metal "mais nobre".

"Infecção nosocomial" como usado neste caso descreve uma doença infecciosa que se difunde em um ambiente hospitalar.

"Adsorção de proteínas" como usado neste caso é o fenômeno em que as proteínas aderem a uma superfície devido a forças de atração globais entre as proteínas e a superfície.

5 "Substrato" como usado neste caso é a base, que é tratada de acordo com a presente invenção.

"Crescimento para dentro de tecidos" é o processo em que as células começam a crescer sobre uma superfície, formando um novo tecido.

"Trombogenicidade" como usado neste caso é a capacidade de um substrato tem de induzir a coagulação do sangue.

10 Descrição detalhada da presente invenção

De acordo com a presente invenção um substrato é tratado para conferir ao mesmo propriedades desejadas. O substrato pode ser feito de uma ampla faixa de materiais. Em uma modalidade o substrato é feito de um material, que tem uma superfície doadora de elétrons. Em uma modalidade
15 alternativa ele é feito de um material, que não tem uma superfície doadora de elétrons. No caso de uma superfície doadora de elétrons as partículas de metal podem ser aplicadas diretamente á superfície doadora de elétrons. No caso em que a superfície não for doadora de elétrons, a camada de um material doador de elétrons precisa ser aplicada para criar uma superfície doadora de elétrons.
20

A presente invenção compreende um substrato que tem uma superfície doadora de elétrons, caracterizado pelo fato de que há partículas de metal sobre a dita superfície, as ditas partículas de metal compreendem paládio e pelo menos um metal selecionado do grupo que consiste em ouro,
25 rutênio, ródio, ósmio, irídio e platina e em que a quantidade das ditas partículas de metal é de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Uma quantidade preferida das ditas partículas de metal é de desde aproximadamente 0,01 até aproximadamente 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Uma quantidade particularmente preferida das ditas partículas de metal é de desde aproxima-
30 madamente 0,01 até aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Exemplos de faixas dentro de desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ incluem 0,001-6, 0,001-4, 0,001-2, 0,001-1, 0,001-0,5, 0,001-0,25, 0,001-0,15, 0,15-

8, 0,25-8, 0,5-8, 1-8, 2-8, 4-8, 6-8, 0,15-0,25, 0,25-0,5, 0,5-1, 1-2, 2-4, 4-6, 1-3 e 3-6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

O próprio substrato é doador de elétrons ou é aplicada uma camada de um material doador de elétrons sobre o substrato. No caso em que
 5 o material doador de elétrons é aplicado sobre o substrato ele é aplicado em uma quantidade de desde aproximadamente 0,05 até aproximadamente 12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. A quantidade do substrato também pode estar dentro de outras faixas desde que a quantidade for de desde aproximadamente 0,05 até aproximadamente 12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Exemplos de tais outras faixas incluem 0,05-10,
 10 0,05-8, 0,05-6, 0,05-4, 0,05-2, 0,05-1, 0,05-0,5, 0,05-0,25, 0,05-0,15, 0,15-12, 0,25-12, 0,5-12, 1-12, 2-12, 4-12, 6-12, 8-12, 10-12, 0,15-0,25, 0,25-0,5, 0,5-1, 1-2, 2-4, 4-6, 6-8, 8-10, 1-5 e 5-10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Um material doador de elétrons não tem necessariamente uma superfície doadora de elétrons. Um exemplo é o alumínio, que no ar recebe
 15 uma camada de óxido, que não é uma superfície doadora de elétrons.

O material doador de elétrons é qualquer material com a capacidade de formar uma superfície doadora de elétrons, tal como um polímero ou um metal condutor. No caso de um metal este deve ser menos nobre do que qualquer um dos metais no grupo que consiste em paládio, ouro, rutênio,
 20 ródio, ósmio, irídio e platina .

Um metal preferido para uso como uma superfície doadora de elétrons é um metal selecionado do grupo que consiste em prata, cobre e zinco.

Em uma modalidade da presente invenção o substrato é um
 25 substrato polimérico.

Em uma modalidade o substrato é selecionado do grupo que consiste em látex, vinila, polímeros que compreendem grupos vinila, poliuretana uréia, silicone, cloreto de polivinila, polipropileno, estireno, poliuretana, poliéster, copolimerizados de etileno e acetato de vinila, poliestireno, policarbonato, polietileno, poliacrilato, polimetacrilato, acrionitrila butadieno estireno,
 30 no, poliamida e poliimida ou misturas dos mesmos.

Em uma outra modalidade da presente invenção o substrato é

selecionado do grupo que consiste em um polímero natural, um polímero degradável, um polímero comestível, um biopolímero degradável, um polímero ambientalmente amigável e um polímero de classificação para ser usado em medicina.

5 Em uma outra modalidade da presente invenção o substrato é um metal.

Um metal preferido é selecionado do grupo que consiste em aço inoxidável, aço de qualidade para medicina, titânio, titânio de qualidade para medicina, cobalto, cromo e alumínio ou misturas dos mesmos.

10 Em uma outra modalidade da presente invenção o substrato é selecionado do grupo que consiste em vidro, minerais, zeólitas, pedra e cerâmica.

Em uma outra modalidade da presente invenção o substrato é selecionado do grupo que consiste em papel, madeira, fibras de tecido, fi-
15 bras, fibras de celulose, couro, carbono, fibras de carbono, grafite, politetrafluoroetileno e poliparafenilenotereftalamida.

Em uma outra modalidade da presente invenção o substrato tem o formato de uma partícula.

Em uma modalidade da presente invenção é fornecido um objeto
20 que compreende um substrato de acordo com a presente invenção. Exemplos de objetos que compreendem um substrato de acordo com a presente invenção incluem aparelhos para medicina, instrumentos para medicina, artigos descartáveis, artigos descartáveis para medicina. Outros exemplos de objetos que compreendem um substrato revestido de acordo com a presente
25 invenção incluem lentes de contato, marca-passos, eletrodos para marca-passos, "stents" (de metal não-revestido e para eluição de fármaco), implantes dentais, redes de ruptura, malha de ruptura, equipamento para a centrifugação de sangue (em contato com sangue), instrumentos cirúrgicos, luvas, bolsas para sangue, válvulas cardíacas artificiais, cateteres venosos cen-
30 trais, cateteres venosos periféricos, portas vasculares, equipamento para hemodiálise, equipamento para diálise peritoneal, dispositivos para plasmaferese, dispositivos para aplicação de fármaco por inalação, enxertos vascu-

lares, enxertos arteriais, aparelhos de suporte cardíaco, curativos para feridas, cateteres intermitentes, eletrodos para ECG, "stents" periféricos, implantes para substituição de ossos, implantes usados em ortopedia, aparelhos ortopédicos (parafusos, pinos, grampos, âncoras de sutura etc.), implantes para substituição de tecido, lentes intra-oculares, suturas, agulhas, dispositivos para aplicação de fármaco, tubos endotraqueais, desvios, drenos, dispositivos para sucção, aparelhos de surdez, dispositivos medicinais para a uretra e vasos sanguíneos artificiais.

As partículas devem sempre compreender paládio. Além do paládio há pelo menos um outro metal. Pode ser usada uma razão de paládio para outros metais nas partículas de metal de desde aproximadamente 0,01:99,99 até aproximadamente 99,99:0,01 na presente invenção. Uma proporção de desde aproximadamente 0,5:99,5 até aproximadamente 99,8:0,2 é preferida. As razões particularmente preferidas são de desde aproximadamente 2:98 até aproximadamente 95:5. As razões muito particularmente preferidas são de 5:95 até 95:5. Em uma outra modalidade as razões são de desde aproximadamente 10:90 até aproximadamente 90:10. Uma pessoa versada na técnica compreende que a razão também pode estar em outros intervalos. Exemplos de outras faixas para a razão incluem:

0,01:99,99 até 0,05:99,95, 0,05:99,95 até 0,1:99,9, 0,1:99,9 até 0,5:99,5, 0,5:99,5 até 1:99, 1:99 até 2:98, 2:98 até 4:96, 4:96 até 6:94, 6:94 até 8:92, 8:92 até 10:90, 10:90 até 20:80, 20:80 até 30:70, 30:70 até 40:60, 40:60 até 50:50, 50:50 até 60:40, 60:40 até 70:30, 70:30 até 80:20, 80:20 até 90:10, 90:10 até 92:8, 92:8 até 94:6, 94:6 até 96:4, 96:4 até 98:2, 98:2 até 99:1, 99:1 até 99,5:0,5, 99,5:0,5 até 99,9:0,1 até 99,95:0,05, 99,95:0,05 até 99,99:0,01

Em uma modalidade da presente invenção as ditas partículas de metal, além de paládio, compreendem ouro.

Os presentes inventores descobriram que as propriedades vantajosas são conseguidas quando as ditas partículas de metal tiverem um tamanho médio de desde aproximadamente 10 até aproximadamente 10000 Å.

Em uma modalidade os tamanhos médios para as ditas partículas de metal são de desde aproximadamente 100 até aproximadamente 600 Å.

Uma pessoa versada na técnica compreende que o tamanho da partícula pode estar em intervalos diferentes dentro de desde aproximadamente 10 até aproximadamente 10000 Å. Exemplos de tais intervalos incluem 10-8000 Å, 10-6000 Å, 10-4000 Å, 10-2000 Å, 10-1000 Å, 10-100 Å, 100-10000 Å, 1000-10000 Å, 2000-10000 Å, 4000-10000 Å, 6000-10000 Å, 8000-10000 Å, 100-1000 Å, 1000-2000 Å, 2000-4000 Å, 4000-6000 Å, 6000-8000 Å, 1000-5000 Å e 5000-8000 Å.

Em um outro aspecto da presente invenção é fornecido um objeto que compreende qualquer um dos substratos aqui descritos.

Também é fornecido um aparelho para medicina que compreende qualquer um dos substratos aqui descritos.

Também é fornecido um artigo descartável que compreende qualquer um dos substratos aqui descritos.

A presente invenção também fornece um artigo dental, assim como um equipamento dental, implantes dentais e aparelhos dentais, que compreendem qualquer um dos substratos aqui descritos.

A quantidade aplicada das partículas de metal é expressa em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ e deve ser compreendido que as partículas de metal não formam uma camada de recobrimento, porém, ao contrário, são partículas ou aglomerados uniformemente distribuídos sobre a dita superfície doadora de elétrons.

Uma camada de um material doador de elétrons aplicada é de preferência aplicada de modo que ela seja uniforme, essencialmente sem aglomerados ou grupos sobre a superfície. Se a camada da superfície doadora de elétrons for homogênea e uniforme a quantidade aplicada em $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ pode ser convertida a uma espessura em Å. Uma quantidade aplicada de 0,05-4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ corresponde a aproximadamente 4,8-380 Å, 0,5-8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ corresponde a aproximadamente 48-760 Å e 0,8-12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ corresponde a aproximadamente 76-1140 Å.

Em uma modalidade da presente invenção a superfície doadora de elétrons é uma camada de prata essencialmente pura comercialmente disponível, que não exclui a possibilidade de pequenas quantidades de impurezas.

- 5 Se o substrato não tiver uma superfície doadora de elétrons e portanto for necessária uma deposição de uma camada de superfície doadora de elétrons, a deposição é realizada usando-se um processo selecionado do grupo que consiste em deposição de vapor químico, ejeção e deposição de metal de uma solução que compreenda um sal de metal. Uma camada
- 10 uniforme essencialmente sem grupos ou aglomerados é o resultado da deposição. De preferência a deposição é realizada de modo que a primeira camada tenha boa adesão ao substrato.

Agora é descrita uma modalidade da presente invenção para a preparação do substrato revestido. Para os substratos que não tenham uma

15 superfície doadora de elétrons o método inclui algumas ou todas as seguintes etapas:

1. pré-tratamento
2. enxágüe
3. ativação

20 4. deposição de uma superfície doadora de elétrons

5. enxágüe
6. deposição de partículas de metal
7. enxágüe
8. secagem

25 Para os objetos com uma superfície doadora de elétrons o processo compreende as etapas

1. enxágüe
2. deposição de partículas de metal
3. enxágüe

30 4. secagem

A seguir é descrita com mais detalhe uma modalidade das etapas 1 a 9 para substratos que não tenham uma superfície doadora de elé-

trons.

O pré-tratamento pode ser feito em uma solução aquosa de um sal estanoso que contém 0,0005 até 30 g/l de íons estanosos. O pH é 1 a 4 e ajustado por ácido clorídrico e/ou ácido sulfúrico. O tempo de tratamento é de 2-60 minutos à temperatura ambiente. Depois do pré-tratamento a superfície é enxaguada em água desmineralizada, porém não é seca.

O substrato ativado e enxaguado é transferido para a solução para deposição. A solução para deposição tem um pH não menor do que 8. Ela inclui um sal de metal selecionado do grupo que consiste em um sal de prata, um sal de zinco e um sal de cobre. Em uma modalidade da presente invenção o sal é nitrato de prata (AgNO_3). O sal de metal é usado em uma quantidade eficaz de não mais do que aproximadamente 0,10 grama por litro, de preferência em torno de 0,015 grama por litro. Se o teor de metal estiver acima de aproximadamente 0,10 gramas por litro, o metal elementar pode se formar não uniformemente, na solução ou nas paredes do recipiente. Se o teor de metal estiver abaixo de uma quantidade eficaz, há metal insuficiente para formar um filme no tempo desejado.

Um segundo componente da solução para deposição é um agente de redução que reduz o sal que contém metal a metal elementar. O agente de redução deve estar presente em uma quantidade suficiente para realizar a redução química. Os agentes de redução aceitáveis incluem formaldeído, sulfato de hidrazina, hidróxido de hidrazina e ácido hipofosfórico. Em uma modalidade da presente invenção este está presente em uma quantidade de em torno de 0,001 mililitros por litro de solução. Uma concentração demasiadamente grande do agente de redução provoca deposição de metal na solução toda e nas paredes do recipiente, ao passo que uma concentração demasiadamente pequena pode resultar em uma formação insuficiente de metal sobre o substrato. Uma pessoa versada na técnica pode à luz desta descrição por uma experimentação de rotina determinar a quantidade desejada de agente de redução.

Um outro componente da solução para deposição é um agente de controle de deposição que está presente em uma quantidade suficiente

para retardar a reação de deposição para evitar a precipitação do metal reduzido diretamente da solução como um pó metálico fino ou a precipitação sobre as paredes do recipiente. Os agentes de controle de deposição operáveis incluem açúcar invertido, também conhecido como invertose, ácido succínico, citrato de sódio, acetato de sódio, hidróxido de sódio, hidróxido de potássio, tartarato de sódio, tartarato de potássio e amônia. O agente de controle de deposição está de preferência presente em uma quantidade de aproximadamente 0,05 grama por litro de solução. Se estiver presente uma quantidade demasiadamente pequena, pode ocorrer precipitação de grupos de metal em vez de uma superfície metálica uniforme. Se estiver presente uma quantidade demasiadamente grande, o sal que contém metal pode se tornar demasiadamente estável para a precipitação desejada sobre o substrato de interesse.

As concentrações do agente de redução e do agente de controle de deposição são ajustadas quando necessário para se conseguir os resultados desejados, dependendo do material do substrato, da espessura desejada do filme, das condições de deposição e da concentração de metal na solução. Por exemplo, para filmes finos a concentração do sal de metal será relativamente baixa, como serão as concentrações do agente de redução e do agente de controle de deposição. Uma pessoa versada na técnica pode à luz desta descrição por uma experimentação de rotina determinar a quantidade desejada do agente de controle de deposição.

No preparo da solução para deposição, cada um dos componentes da solução são de preferência individualmente dissolvidos em água desmineralizada. As várias pré-soluções são então misturadas e diluídas quando necessário, nas quantidades corretas para se conseguir as concentrações mencionadas acima.

A combinação de um sal de metal e de um agente de redução permite que o metal seja reduzido do sal em um estado adequado para ser depositado sobre a superfície do substrato. Este processo é particularmente vantajoso para se conseguir uma boa adesão do filme de metal completado à superfície do substrato. Uma boa adesão é importante em quase todos os

usos.

A superfície do substrato é exposta à solução para deposição por qualquer procedimento apropriado. A imersão na solução é normalmente preferida, porém a solução pode ser aplicada por qualquer técnica conveniente tal como borrifação ou pintura com pincel. O filme de metal se deposita uniformemente da solução a uma taxa que pode ser controlada pela concentração do sal de metal. Se for necessário um filme fino, a temperatura de deposição é mantida suficientemente baixa de modo que a deposição seja controlavelmente lenta.

Outros processos de aplicação de uma camada de metal que aja como uma superfície doadora de elétrons também podem ser aplicados na presente invenção. Outras maneiras de se conseguir uma superfície doadora de elétrons são deposição de vapor químico e ejeção.

Depois da deposição de metal descrita acima o substrato tem uma superfície doadora de elétrons que consiste em um metal. Esta deposição de metal é necessária somente se o substrato não tiver uma superfície doadora de elétrons desde o início. Se o substrato já possuir uma superfície doadora de elétrons, partículas de metal podem ser depositadas sobre a superfície sem a adição extra de uma camada de metal. Neste último caso o substrato é muito bem limpo antes da aplicação das partículas.

A próxima etapa no processo de fabricação é a deposição de partículas de metal.

Em uma modalidade são usadas suspensões coloidais de metais para se obter partículas que compreendem paládio e pelo menos um outro metal sobre a superfície. As partículas de metal são depositadas de uma suspensão das partículas desejadas. A composição das partículas de metal na suspensão é ajustada de acordo com o valor preferido. O substrato com a superfície doadora de elétrons é imerso na suspensão de partículas de metal durante um período de tempo de desde aproximadamente alguns segundos até aproximadamente alguns minutos ou durante mais tempo.

A suspensão de partículas de metal pode ser fabricada de várias maneiras. Em uma modalidade a suspensão de partículas de metal é feita

partindo de uma solução aquosa de um sal de metal que é reduzida sob condições tais que sejam formadas partículas de metal de um tamanho desejado. A misturação de uma quantidade adequada de sal de metal, agente redutor e agente estabilizador consegue isso. Os mesmos agentes redutores e agentes estabilizadores como descritos acima podem ser usados quando se obtém a suspensão de partículas. A pessoa versada na técnica pode à luz desta descrição por experimentação de rotina determinar a quantidade desejada de agente redutor e agente estabilizador para se obter o tamanho da partícula desejado. Em uma modalidade alternativa é usada uma suspensão coloidal de partículas de metal comercialmente disponível. São usadas partículas de metal da composição desejada para se obter a suspensão.

Em uma modalidade, a suspensão de partículas de metal é obtida por diluição com água desmineralizada de uma solução coloidal de partículas de metal concentrada comercialmente disponível que compreende paládio e pelo menos um metal selecionado do grupo que consiste em ouro, rutênio, ródio, ósmio, irídio e platina. O substrato é tratado com a suspensão durante um período de tempo de desde aproximadamente alguns segundos até aproximadamente alguns minutos ou durante um maior período de tempo. Depois do tratamento o substrato é enxaguado em um solvente ou em água tal como água desmineralizada e deixado secar à temperatura ambiente.

Em uma modalidade não-limitativa em particular as partículas de metal comercialmente disponíveis consistem em 75 % de paládio e 25 % de ouro.

Desse modo de acordo com a presente invenção, pode ser obtido um substrato com uma superfície desejada em particular. Por exemplo, pode-se preparar um substrato que tem uma superfície de prata doadora de elétrons com partículas que consistem em 75 % de paládio e 25 % de ouro ou uma superfície de cobre doadora de elétrons com partículas que consistem em 85 % de paládio e 15 % de rutênio.

Uma das vantagens oferecidas pelo processo flexível ainda controlado e que pode ser repetido para a produção de tais substratos é pode

ser produzida uma ampla variedade de substratos. Como descrito ainda neste caso, certos substratos apresentam propriedades melhoradas em relação aos substratos existentes. Por exemplo, um substrato em particular de acordo com a presente invenção pode produzir modificações surpreendentes e vantajosas da hidrofobicidade de um substrato ao qual é aplicado. Outras propriedades que podem ser modificadas desta maneira por substratos de acordo com a reivindicação 1 incluem adsorção de proteínas, adesão de bactérias, crescimento para dentro de tecidos, ativação complementar, resposta inflamatória, trombogenicidade, coeficiente de atrito e dureza da superfície.

Isto é, é possível ajustar o tamanho da partícula, a composição das partículas e a quantidade de partículas para modificar as propriedades da superfície de objetos aos quais é aplicado o substrato.

Os presentes inventores descobriram que é possível se conseguir isto por utilização de um substrato de acordo com a reivindicação 1. Em particular é possível ajustar o tamanho da partícula, a composição das partículas e a quantidade de partículas para modificar as propriedades da superfície.

Os substratos de acordo com a presente invenção podem ser usados para muitas finalidades. Eles são adequados para uso em qualquer aplicação em que for desejado modificar a hidrofobicidade, a adsorção de proteínas, a adesão de bactérias, o crescimento para dentro de tecidos, a ativação complementar, a resposta inflamatória, a trombogenicidade, o coeficiente de atrito e a dureza da superfície de um substrato.

As propriedades do substrato podem ser tanto reduzidas como aumentadas. Assim, são fornecidos objetos que apresentam pelo menos uma área que melhora uma característica e pelo menos uma área que reduza uma característica. Um exemplo é um objeto com uma área que reduza a adsorção de proteínas e uma área que melhore a adsorção de proteínas. Um outro exemplo é um objeto com uma área que reduza o crescimento para dentro de tecidos e uma área que melhore o crescimento para dentro de tecidos.

Um substrato de acordo com a presente invenção também compreende um substrato que tem uma superfície doadora de elétrons, com partículas de metal sobre a dita superfície, as ditas partículas de metal compreendem paládio em que a quantidade das ditas partículas de metal seja de
5 desde aproximadamente 0,001 até aproximadamente 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para modificar a adsorção de proteínas em um objeto que compreenda o dito substrato.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo
10 com a presente invenção para modificar a adesão bacteriana a um objeto que compreende o dito substrato.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para modificar o crescimento para dentro de tecidos sobre um objeto que compreende o dito substrato.

15 A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para modificar a ativação complementar causada por um objeto que compreende o dito substrato.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para modificar a resposta inflamatória provocada
20 por um objeto que compreende o dito substrato.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para modificar a coagulação do sangue causada por um objeto que compreende o dito substrato.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo
25 com a presente invenção para evitar o crescimento de bactérias.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para evitar a transmissão de bactérias. A transmissão de infecções bacterianas é evitada pela prevenção da transmissão de bactérias. Exemplos de objetos usados neste contexto são cabos, botões,
30 interruptores, equipamento hospitalar, instrumentos cirúrgicos, instrumentos de medicina, equipamento de culinária e todos os outros objetos, que sejam capazes de transmitir bactérias.

A presente invenção fornece o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para evitar a transmissão de uma infecção nosocomial. Um objeto que compreende um substrato de acordo com a presente invenção pode ser usado em qualquer contexto em que for desejável prevenir a transmissão de uma infecção bacteriana. A prevenção da transmissão de bactérias e portanto de infecções bacterianas irá em particular prevenir as infecções nosocomiais.

Uma outra vantagem do substrato de acordo com as reivindicações anexas é que ele fornece uma possibilidade de modificar o coeficiente de atrito. Assim é fornecido o uso de um substrato de acordo com a presente invenção para a modificação do coeficiente de atrito de um objeto que compreenda o dito substrato.

Outras características invenção e suas vantagens associadas serão evidentes para uma pessoa versada na técnica durante a leitura da descrição e dos exemplos.

Deve ser entendido que esta invenção não é limitada às modalidades em particular aqui apresentadas. Os exemplos a seguir são fornecidos para fins de ilustração e não pretendem limitar o âmbito da invenção pois o âmbito da presente invenção é limitado apenas pelas reivindicações anexas e equivalentes das mesmas.

Exemplos

Exemplo 1

Hidrofobicidade da superfície como uma função da quantidade de partículas de metal.

Uma camada de prata uniforme foi depositada sobre um substrato de vidro de acordo com o método a seguir. O substrato foi imerso em uma solução de ácido crômico para limpeza durante 5 minutos a 58 °C, seguido por enxágüe em água desmineralizada. A superfície do substrato foi ativada pela imersão em uma solução de cloeto estano aquoso e então enxaguada em água desmineralizada. A superfície do substrato foi então revestida com uma camada de prata uniforme por imersão em 3 soluções para deposição que compreendem íons de prata. Isto forneceu uma superfície de prata

com uma quantidade aplicada de $1,2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ correspondente a uma espessura de aproximadamente $115 \text{ \AA}$. As partículas que consistem de 23 % de paládio e 77 % de ouro foram depositadas subseqüentemente sobre a primeira superfície de prata por imersão em uma suspensão diluída que
 5 compreende partículas de metal de ouro/paládio. A suspensão de partículas de metal foi obtida por redução de um sal de ouro e de um sal de paládio com um agente redutor e estabilização da suspensão com um agente estabilizador. O substrato foi subseqüentemente enxaguado em água desmineralizada e seco.

10 Os substratos com diferentes quantidades de partículas depositadas foram obtidos usando-se o método delineado acima. As quantidades das partículas eram 0, 0,02, 0,11, 0,15 e $0,19 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ respectivamente. Para a amostra com $0 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ não foram depositadas partículas sobre a superfície e portanto esta consiste em uma superfície de prata.

15 Foi medido o ângulo de contato estático de uma gota d'água em equilíbrio sobre os diferentes substratos. Os ângulos de contato em avanço e em recesso foram medidos usando-se a técnica de Wilhelmy.

A diferença entre os valores do ângulo de contato em avanço e em recesso é denominada histerese do ângulo de contato e foi calculada
 20 para as medidas. O resultado do experimento é apresentado na Tabela 1.

Tabela 1.

Quantidade de partículas ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Ângulo de contato estático (graus)	Histerese do ângulo de contato (graus)
0	52	70
0,02	50	77
0,11	56	75
0,15	62	80
0,19	62	84

A hidrofobicidade da superfície do substrato é desse modo modificada enquanto a superfície apresenta diversas outras propriedades úteis, tais como propriedades antimicrobianas, inerentes aos substratos de acordo
 25 com este exemplo.

Exemplo 2

Adsorção de proteínas como uma função da quantidade de partículas de metal

Uma camada de prata uniforme foi depositada sobre um substrato de dióxido de silício. O substrato foi imerso em uma solução para limpeza de ácido sulfúrico a 20 % durante 10 minutos à temperatura ambiente, seguida pelo enxágüe em água desmineralizada. A superfície do substrato foi ativada por imersão em uma solução aquosa de cloreto estanoso e enxaguada em água desmineralizada. A superfície do substrato foi então aplicada como uma camada de prata uniforme por imersão em 4 banhos de soluções para deposição que compreendem íons de prata. Isto forneceu uma superfície de prata com uma quantidade aplicada de $0,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ correspondente a uma espessura de aproximadamente 77 Å. As partículas que consistem de 95 % de paládio e 5 % de ouro foram subsequenteiramente depositadas sobre a primeira superfície de prata por imersão em uma suspensão diluída de partículas de Pd/Au. A quantidade aplicada de partículas de metal foi de 0,05, 0,12, 0,48 e $0,59 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ respectivamente. O substrato foi enxaguado em água desmineralizada e seco.

A adsorção de fibrinogênio foi estudada pela técnica de QCM-D. O fibrinogênio é uma glicoproteína sintetizada no fígado e é encontrada no plasma do sangue. O QCM-D é uma microbalança de cristal de quartzo com monitoração da dissipação.

A quantidade adsorvida de fibrinogênio como uma função de partículas de metal aplicadas é apresentada na tabela 2.

Tabela 2.

Quantidade de partículas de Pd/Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Adsorção de fibrinogênio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)
0,05	2,5
0,12	2,8
0,48	1,8
0,59	2,3

Exemplo 3

Crescimento de bactérias como uma função da quantidade de partículas de metal

- Foram depositadas nanopartículas de paládio/ouro em diferentes quantidades sobre uma camada base de prata, de acordo com o método delineado no exemplo 1. As partículas compreendiam 95 % de paládio e 5 % de ouro. A quantidade de prata na camada base foi mantida constante para todas as amostras. Portanto, a quantidade de partículas de Pd/Au depositadas era variada. O crescimento de bactérias como uma função da quantidade de nanopartículas (Pd/Au) depositadas foi estudado por utilização do seguinte método:

- Amostras revestidas foram colocadas em recipientes comuns. Foram incluídas triplicatas para cada condição do teste e foram adicionados 10 ml de urina artificial (AU) que contém *E. coli* inoculado (em torno de 10^5 CFU/ml) a cada uma e estas foram incubadas horizontalmente com agitação branda a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ durante 4 horas. Depois de 4 horas os recipientes foram removidos da incubação. As amostras foram removidas e foram feitas contagens CFU (unidade de formação de colônia) em cada recipiente realizando-se diluições 10 vezes em água destilada estéril e aplicação de 100 μl sobre um terço de uma placa de nutriente ágar. Estas foram incubadas durante 16 - 24 horas a $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ e as colônias foram contadas. Foi calculado o log CFU/ml versus um controle e é apresentado na Tabela 3.

Tabela 3

Quantidade de nanopartículas (Pd/Au) ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Leitura de log CFU/ml vs. controle
0,78	6,5
0,84	7,0
1,03	6,0
1,10	6,5
1,74	5,3
2,35	4,9
2,41	4,6

Exemplo 4

Crescimento microbiano para diversas espécies

5 Nanopartículas de paládio/ouro foram depositadas em diferentes quantidades sobre uma camada base de prata sobre um substrato de silicone, de acordo com o método delineado no exemplo 1. As partículas compre-
endiam 95 % de paládio e 5 % de ouro. A quantidade de prata na camada base foi mantida constante para todas as amostras. A quantidade de partículas de Pd/Au depositadas foi de $0,36 \mu\text{g}/\text{cm}^2$. Foram estudadas as propriedades antimicrobianas para diferentes cepas bacterianas.

10 Foram escolhidas espécies de microorganismos com o objetivo de investigar uma faixa de patógenos comuns (isolados clínicos) envolvidos na transmissão de bactérias e em infecções nosocomiais, a saber *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterococcus spp*, *Klebsiella* e *Candida*.

15 As amostras de silicone revestidas com Pd/Au foram colocadas em recipientes comuns. Foram incluídas triplicatas para cada condição do teste. 10 ml de organismos inoculados contendo urina artificial (em torno de 10^5 CFU/ml) foram adicionados a cada um e eles foram incubados horizontalmente com agitação branda a 37°C durante 24 horas.

20 Depois de 24 horas os recipientes foram removidos da incubação. As amostras foram removidas, drenadas sobre papel toalha e então colocadas em recipientes contendo 20 ml de PBS + Tween e tratadas com ondas sonoras durante 1,5 minuto.

25 Foram feitas contagens de CFU em cada recipiente por realização de diluições 10 vezes em água destilada estéril e aplicação de 100 μl sobre uma terça parte de uma placa de nutriente ágar. Estas foram incubadas durante 16 - 24 horas a 37°C e as colônias foram contadas. Na tabela 4 é apresentada a redução de bactérias comparadas com a amostra de silicone não-revestida. Quanto maior o valor, maior a redução.

Tabela 4.

	Redução vs. Controle (Log CFU/cm)				
	E. coli	Pseudomonas	Enterococcus	Klebsiella	Candida
Silicone não-revestido	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Partícula de Pd/Au revestida com silicone	1,64	2,53	3,88	1,37	2,52

Exemplo 5

Uma rede de tecido poliéster foi primeiro enxaguada em uma solução a 5 % de hidróxido de potássio durante 5 minutos a 30°C. Depois de repetidos enxágües em água desmineralizada o substrato foi imerso em uma solução acidificada de 1 g/l de cloreto estanoso à temperatura ambiente durante 10 minutos. Depois de enxágüe em água desmineralizada este foi deixado de molho em um banho de galvanização que contém 2 g/l de sulfato de cobre, 5 g/l de hidróxido de sódio, 50 g/l de citrato de sódio e 0,005 ml/l de formaldeído durante 10 minutos a 35°C. Foi obtida uma camada de cobre de aproximadamente 200 Å e depois de um novo enxágüe em água desmineralizada o substrato foi imerso em uma suspensão de partículas que compreende 0,05 g/l cada de partículas de paládio e de partículas de ouro. A quantidade aplicada de partículas de metal foi de 0,4 µg/cm².

15 Exemplo 6

Um substrato de PMMA foi limpo em 5 % de ácido clorídrico durante 2 minutos e então enxaguado em água desmineralizada antes da imersão em uma solução que contém 0,02 g/l do íon estanoso a um pH de 2,5. Depois do enxágüe o substrato foi imerso em uma solução que contém 0,005 g/l de íons de prata, 0,02 ml/l de amônia, 0,05 g/l de hidróxido de potássio e 0,0005 ml/l de formaldeído durante 5 minutos à temperatura ambiente. Isto forneceu uma superfície com 0,12 µg/cm² de prata. Depois do enxágüe este foi imerso em uma suspensão de partículas que compreende 0,005 g/l de paládio e 0,002 g/l de partículas de ouro. A quantidade aplicada de partículas de metal foi 0,05 µg/cm².

25 Exemplo 7

Um substrato de falso tecido de poliimida foi imerso em uma so-

- lução a 12 % de NaOH a 40°C durante 10 minutos. Depois de enxágüe repetido em água desmineralizada este foi imerso em uma solução alcoólica que contém 0,5 g/l de cloro estano durante 5 minutos à temperatura ambiente. Depois do enxágüe este foi deixado de molho em um banho de cobre de acordo com o exemplo 3. Foi obtida uma camada de cobre de 2 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Depois do enxágüe este foi imerso em uma suspensão que compreende 1 % de Pd e 0,2 % de partículas de ouro, calculada em relação ao peso da suspensão total. A quantidade aplicada de partículas de metal foi de 0,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 8

- Um tecido de nylon foi limpo em NaOH a 5 % durante 10 minutos a 40°C e depois do enxágüe em água desmineralizada imersa em uma solução de 0,6 g/l de cloreto estano a um pH de 2,2 durante 15 minutos à temperatura ambiente. Depois disso a superfície compreendia uma quantidade de prata de 0,8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. Depois de um novo enxágüe ela foi imersa em um banho de prata de acordo com o exemplo 2 e então depois de um novo enxágüe imersa em uma suspensão que compreende 1 % de partículas de Pd e 0,05 % de Au. A quantidade aplicada de partículas de metal foi de 0,12 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 9

- Um substrato de alumínio foi tratado em uma solução de ácido nítrico a 10 % e ácido fluorídrico a 3 % a 60°C durante 20 minutos. Depois do enxágüe, o substrato foi imerso em uma solução acidificada de 3 g/l de cloreto estano e depois de novo enxágüe em um banho de prata de acordo com o exemplo 2. Depois desta etapa foi obtida uma quantidade de aproximadamente 80 Å de prata sobre a superfície. Depois de um outro enxágüe o substrato foi imerso em uma suspensão que compreende 1 % de partículas de Pd e 2 % de Au. A quantidade aplicada de partículas de metal era de 0,7 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 10

- A substrato de PTFE foi atacado em uma solução aquosa de hidróxido de sódio durante 5 minutos. Depois do enxágüe e da secagem ele foi imerso em uma solução que contém 0,7 g/l de cloreto estano durante

20 minutos à temperatura ambiente. O substrato foi depois do enxágüe i-
merso em um banho de galvanização que contém 0,2 g/l de nitrato de prata,
0,5 ml/l de amônia e hidróxido de sódio até um pH 10,5 durante 5 minutos.
Depois desta etapa foi obtida uma quantidade de em torno de 2,2 $\mu\text{g}/\text{cm}$ de
5 prata sobre a superfície. Depois de um novo enxágüe ele foi imerso em uma
suspensão que compreende 3 % de partículas de Pd e 0,1 % de Au durante
5 minutos à temperatura ambiente. A quantidade aplicada de partículas de
metal foi de 0,03 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 11

10 Uma placa de vidro foi enxaguada em ácido sulfúrico a 10 % e 1
% de ácido fluorídrico à temperatura ambiente durante 15 minutos. Depois
do enxágüe ele foi imersa em um banho de prata de acordo com o exemplo
2. Depois desta etapa foi obtida uma quantidade de em torno de 140 Å de
prata sobre a superfície. Depois de um novo enxágüe ela foi imersa em uma
15 suspensão que compreende 1 % de partículas de rutênio e 2 % de paládio.
A quantidade aplicada de partículas de metal era de 0,25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 12

Um substrato de aço inoxidável foi imerso em uma solução de
15 % de ácido nítrico e 5 % de HF à temperatura ambiente durante 30 minu-
20 tos e então enxaguado em água desmineralizada. O processo continuou se-
guindo as etapas no exemplo 11. A quantidade aplicada de partículas de
metal era de 0,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 13

Um bastão de titânio foi limpo em uma solução de 18 % de ácido
25 nítrico e 2 % de HF durante 20 minutos à temperatura ambiente. A aplicação
de uma superfície doadora de elétrons e a aplicação de partículas de metal
foram feitas como no exemplo 11. A quantidade aplicada de partículas de
metal era de 0,6 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Exemplo 14

30 Ativação complementar

Detecção de ativação complementar induzida na superfície com
Microbalança de Cristal de Quartzo com Monitoração da Dissipação (QCM-D)

A avaliação quantitativa de uma resposta de corpo estranho é conseguida indiretamente pela monitoração da ligação dos anticorpos humanos antiovelho dirigidos a um fator de complemento C3b ligado à superfície.

5 Dentro de segundos depois da introdução em um tecido mole um corpo estranho é sujeito a grande atenção pelo sistema complementar. O sistema complementar compreende aproximadamente 30 proteínas diferentes em que C3 é a mais abundante. Depois da alta concentração das proteínas do fluido do corpo (isto é, Albumina, Fibrinogênio e Fibronectina) o sistema complementar é dos primeiros atores na cena e visa proteger o hospedeiro contra bactérias e fungos invasivos, porém também para alertar o sistema imunológico a respeito de um corpo estranho que está entrando no sistema.

15 Sem estarem ligados a qualquer teoria científica específica os inventores supõem que quando o fator 3 (C3) complementar se liga a uma superfície introduzida ele é clivado pela C3 convertase para formar C3a solúvel e C3b ligado à superfície. Um C3b ligado à superfície irá então agir como uma própria convertase, acionando a clivagem subsequente de C3 de uma maneira similar a uma cascata. Os receptores para C3b são encontrados em eritrócitos, macrófagos, monócitos, leucócitos polimorfonucleares e células B, todos sendo importantes no controle de inflamação e na cicatrização de ferida no tecido. Os mecanismos exatos que controlam a ligação de C3 a uma superfície ainda são em grande parte desconhecidos. No entanto, os anticorpos dirigidos especificamente a C3b podem facilmente ser medidos *in vitro* com QCM-D e fornecer informação quantitativa das propriedades de resposta imunológica do biomaterial. Esta nova metodologia apresenta uma boa concordância com todos os outros métodos conhecidos para a detecção de C3b ligado à superfície.

Material e métodos

30 Preparação de superfícies

Um revestimento foi aplicado sobre cristais padronizados de Si-O₂ QCM-D (QSX 303, Q-Sense Suécia) usando o método esquematizado no

exemplo 2.

Como superfícies-modelos foram usados cristais padronizados QCM-D ejetados com Au (s), Ti (s) (QX301 e QX310 respectivamente).

- 5 As superfícies-modelos de Ag (s) e Pd (s) foram obtidas sobre cristais padronizados de QCM-D aplicados sobre ouro (QX 301, Q-Sense Suécia) por ejeção a alto vácuo de aproximadamente 200 Å Paládio e Prata respectivamente.

Produtos do Sangue

- 10 Foi recebido sangue integral fresco de cinco doadores saudáveis (Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suécia). O sangue foi deixado coagular à temperatura ambiente durante aproximadamente 4 horas para obter soro ativo complementar. O soro foi então centrifugado a 4000 rpm durante 20 min. (Hettich Universal 16 R) depois disso o sobrenadante foi removido e recentrifugado como acima e armazenado a -70 °C.

15 Deteccção de ativação complementar induzida pela superfície

- Soro foi diluído 1:5 em Soro Fisiológico Tampão Veronal suplementado com CaCl_2 (0,15 mM) e MgCl_2 (0,5 mM) (VBS^{++}) e a adsorção de proteínas do soro pelos cristais de QCM-D modificados foi monitorada durante 20 minutos seguido por um enxágüe com tampão durante 5 minutos. O
- 20 enxágüe foi seguido pela adição de anticorpos C3b humanos antioelho diluídos 1:20 em VBS^{++} (Sigma). Para controles negativos e positivos, foram usados cristais padronizados de ouro QCM-D pré-revestidos com IgG humanos (1 mg/ml) (Sigma). O control negativo foi inativado pelo calor a 56°C durante 30 minutos antes das medidas.

- 25 Todos os experimentos foram realizados à temperatura ambiente em Soro Fisiológico Tampão Veronal com CaCl_2 (0,15 mM) e MgCl_2 (0,5 mM) (VBS^{++}) exceto para controles negativos quando foram usados VBS^- . Todas as medidas de QCM-D foram realizadas na aparelhagem D300 (Q-sense, Suécia).

- 30 Resultados das medidas com QCM-D de ativação complementar (C3b). As superfícies de SiO_2 revestidas como descrito acima tinha uma quantidade de prata de 0,35-0,61 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$. A quantidade de ouro nas partícu-

las foi variada de acordo com a tabela a seguir e a ativação complementar foi medida de acordo com a tabela.

Amostra	Quantidade de Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	C3b (ng/cm^2)
Amostra Nº 1	0,09	677
Amostra Nº 2	0,41	991
Controle neg	-	109
Controle pos	-	1832
Titan (controle)	-	632

Exemplo 15

Adesão da plaqueta e produção de fator complementar C3a solúvel sobre superfícies de biomaterial

- 5 O consumo de plaquetas em sangue integral fresco exposto a um biomaterial é usado para avaliar quantitativamente a trombogenicidade de um biomaterial desejado. Além disso, a fração solúvel de fator complementar ativado 3 (C3a) é usada para monitorar a ativação complementar proveniente da superfície de biomaterial.

Antecedentes

- 15 Plaquetas (ou trombócitos) são pequenos fragmentos de célula anuclear com formato de disco normalmente presentes em sangue saudável. Elas representam um papel crucial na preservação das paredes nos vasos sangüíneos e são recrutadas para uma área danificada e ativadas para formar um tampão, prevenindo hemorragia e perda de sangue. Sabe-se também que as plaquetas aderem e se tornam ativadas sobre certas superfícies de biomaterial, às vezes formando um coágulo indesejado e potencialmente perigoso.

- 20 O C3a solúvel é uma pequena proteína separada por clivagem do fator complementar 3 (C3) quando este estiver ligado e ativado sobre uma bactéria ou sobre uma superfície de corpo estranho. O C3a age como um quimio-atraente para monócitos polimorfonucleares e também têm propriedades anafilatóxicas que sinalizam para a liberação de histamina dos mastócitos.

25 Material e métodos

Câmaras Experimentais

A câmara experimental é construída resumidamente de dois anéis de PMMA colados sobre uma lâmina microscópica de PMMA, construindo duas cavidades. Depois da adição de sangue integral, o material a ser testado é colocado como uma tampa sobre as duas cavidades e mantido em
5 posição com um grampo. A câmara é então montada sobre um disco girando em água a 37°C durante 60 minutos a 22 rpm.

Sangue

O sangue foi retirado de um doador saudável e coletado em um pequeno frasco heparinizado 2x que contém heparina solúvel (Leo Pharma),
10 para fornecer uma concentração final de 1,0 UI de heparina/ml. O sangue coletado foi então imediatamente transferido para as câmaras experimentais.

Contagem de plaquetas

Depois da incubação na câmara experimental foi adicionado EDTA (Fluka) ao sangue até uma concentração final de 4 mM. As plaquetas
15 foram então contadas em um contador de célula automatizado Coulter AcT diff™ (Coulter Corporation).

Análise de C3a

Depois da contagem de plaquetas, o sangue foi centrifugado a 4600 g durante 10 minutos a + 4 °C e o sobrenadante (plasma) foi guardado
20 e armazenado a - 70°C antes das medições.

O plasma foi diluído 1/300 e analisado em um sanduíche ELISA que emprega o 4SD17.3 monoclonal (Uppsala University, Suécia) como anticorpo de captura. O C3a ligado foi detectado com C3a anti-humano de coelho biotilado (Dako), seguido por estreptavidina conjugada a HRP (Amersham Biosciences). Soro ativado por Zymosan, calibrado em relação a uma
25 solução de C3a purificado, serviu como um padrão.

Resultados

Contagem de plaqueta no sangue e adsorção de C3a. Os objetos revestidos fabricados de acordo com o método esquematizado I exemplo
30 2 no vidro tinha uma concentração de prata na superfície de aproximadamente 1,3 µg/cm²

Amostra	Quantidade de paládio ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Número de plaquetas ($\times 10^9$)	C3a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Vidro não-revestido	-	29	681
Revestimento variação 1	0	170	337
Revestimento variação 2	0,01	190	287

Contagem de plaqueta no sangue e adsorção de C3a. Os revestimentos sobre vidro tinham uma concentração de prata na superfície de aproximadamente $1,3 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Amostra	Quantidade de ouro ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Número de plaquetas ($\times 10^9$)	C3a ($\mu\text{g}/\text{ml}$)
Vidro não-revestido	-	29	681
Revestimento variação 3	0,01	166	376
Revestimento variação 4	0,01	141	271

5 Exemplo 16

Medição da resposta inflamatória

Material

10 NHSp-2 (Composição de soro humano normal do Immunologisk institutt, Rikshospitalet, Oslo , Norway), soro proveniente de doadores de sangue saudáveis.

Tubos de PDMS (Polidimetilsiloxano) de 30 cm foram revestidos de acordo com o procedimento esquematizado no exemplo 1. Foram usados tubos de PVC de 30cm como controle.

15 Instalação: 7 tipos de tubos, não tratados e de PVC em triplicata (no total 21).

Método:

- 1) O soro foi colocado sobre gelo.
- 2) Foi removida uma amostra zero. Foram adicionados $750 \mu\text{l}$ diretamente a um tubo com $15 \mu\text{l}$ de EDTA 0,5 M. A amostra foi mantida sobre gelo.
- 20 3) Foram adicionados $750 \mu\text{l}$ de soro a cada tubo.
- 4) Os tubos foram presos a um rotor (5 rpm) a 37°C e foram in-

cubados durante 30 minutos.

5) O soro foi removido com uma pipeta e adicionado a um tubo com 15 µl de EDTA 0,5 M. As amostras foram colocadas sobre gelo e analisadas em relação a TCC (o complexo complementar terminal solúvel C5b-9).

- 5 TCC foi analisado usando-se um imunoensaio com enzima anticorpo duplo baseado no anticorpo monoclonal aE11, altamente específico para um neoepitopo exposto sobre C9 ativado porém não-nativo, como anticorpo para captura. O método foi originalmente descrito em:

- 10 Mollnes TE, Lea T, Frøland SS, Harboe M. "Quantification of the terminal complement complex in human plasma by an enzyme-linked immunosorbent assay based on monoclonal antibodies against a neoantigen of the complex", *Scand J Immunol* 22:197-202. 1985.

e posteriormente modificado em:

- 15 Mollnes TE, Redl H, Høgåsen K, Bengtsson A, Garred P, Speilberg L, Lea T, Oppermann M, Götze O, Schlag G. "Complement activation in septic baboons detected by neoepitope specific assays for C3b/iC3b/C3c, C5a e the terminal C5b-9 complement complex (TCC)", *Clin Exp Immunol* 91:295-300, 1993.

Resultados

- 20 Resposta inflamatória, quantidade de Ag = 1 µg/cm², revestido de acordo com o método esquematizado no exemplo 2 sobre um tubo de PDMS.

Amostra Nº	Quantidade Pd (µg/cm ²)	TCC (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
1	0,47	5,85	1582,13
2	0,70	5,16	1724,33
3	1,48	4,60	2136,79
Tubo de PDMS não-revestido	Não-revestido	3,88	728,33
Tubo de PVC não-revestido, controle	Não-revestido	6,21	1750,23

A resposta inflamatória, quantidade de Ag = 1 µg/cm², revestida de acordo com o método esquematizado no exemplo 2 sobre um tubo de PDMS.

Amostra N°	Quantidade Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	TCC (pg/ml)	IL-8 (pg/ml)
4	0,14	5,24	1652,62
5	0,32	6,51	1264,40
Tubo de PDMS não-revestido	Não-revestido	3,88	728,33
Tubo de PDMS não-revestido, controle	Não-revestido	6,21	1750,23

Exemplo 17

Método *in vitro*

- Foram usados fibroblastos dermais humanos primários normais (NHDF, Karocell Tissue Engineering AB, Estocolmo, Suécia), passagem 7.
- 5 As células foram cultivadas em frascos de cultura de tecido em meio de fibroblasto completo contendo DMEM+GlutaMAX™-1 (Gibco, UK), 10 % de soro fetal bovino (FBS, Gibco, UK) e 1 % de Antibiótico-Antimicótico (Gibco, UK) a 37°C, 5 % de CO₂ e 95 % de umidade. Dez diferentes materiais revestidos (PDMS) preparados de acordo com o método esquematizado no exemplo 1 foram perfurados de maneira estéril em discos com um diâmetro
- 10 de 15 mm para se adaptar em uma placa de 24 poços. Os discos foram imersos em PBS estéril (solução de soro fisiológico tamponada com fosfato, Gibco, UK) e 1 ml de suspensão de célula (17.000 células/ml) foi disperso sobre os discos e em poços PS vazios (poliestireno, Falcon, BD Biosciences,
- 15 Bélgica) e incubado durante 24 horas e 72 horas em triplicatas. Os meios provenientes de todas as amostras foram coletados, centrifugados a 400 g, durante 5 minutos e armazenados a -70°C para análises ELISA (ensaio imunossorvente ligado a enzima) de fatores de liberação de célula. Dois discos de cada material foram incubados com meio completo sem células para avaliar os valores base.
- 20

Quantidade da célula

- As quantidades da célula em associação com as superfícies e com o meio circundante foram determinadas por um sistema NucleoCounter® (ChemoMetec A/S, Dinamarca). Em resumo, as células foram tratadas
- 25 com tampão para lise e com tampão estabilizador (fornecido com o sistema).

As amostras lisadas foram carregadas em um NucleoCassette™ pré-revestido com iodeto de propídio fluorescente que cora os núcleos da célula e foram então avaliadas quantitativamente no NucleoCounter®.

Viabilidade da célula

- 5 A viabilidade da célula foi determinada pela medição do teor da lactato desidrogenase (LDH) no meio, um marcador de danos à membrana da célula, usando uma avaliação espectrofotométrica da conversão de ácido pirúvico a ácido láctico mediada por LDH (C-Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suécia).

10 Determinação da citocina

- As quantidades de TGF-β1 (Fator de crescimento de transformação beta 1) e de colágeno do tipo I foram detectadas por kits ELISA (Human TGF-β1, Quantikine®, R&D Systems, UK; Human collagen type1 ELISA KIT, Cosmo Bio Co., Japan) de acordo com as instruções do fabricante, em
15 uma unidade de leitura SpectraVmax ELISA (Molecular Devices, UK).

Método *in vivo*

- Seis diferentes objetos de PDMS revestidos (com 10 mm de diâmetro) foram revestidos de acordo com o método esquematizado no exemplo 1 e foram esterilizados. Ratos Sprague-Dawley Fêmeas (200-250 g), alimentados com uma dieta de pélete padrão e água foram anestesiados com
20 uma mistura de 2,7 % de isofluran e ar (Univentor 400 Anaesthesia Unit, Univentor, Malta) e 0,01 mg de Temgesic foi fornecido como analgésico s.c. no pré-operatório. Os ratos foram raspados e limpos com 5 mg/ml de chlorhexidina em etanol a 70 % e cada rato recebeu um de cada tipo de implante
25 subcutaneamente (s.c.) no dorso. As feridas foram fechadas com 2 suturas (Ethilon 5-0 FS-3, Ethicon®, Johnson & Johnson, Bélgica). Os períodos de implantação foram de 1 e 3 dias para avaliar o processo inflamatório precoce e 21 dias para o exame da formação de cápsula fibrosa e a resposta inflamatória tardia (n = 8 ratos por período de tempo). Quando foi realizado o
30 explante os animais foram sacrificados por uma overdose de pentobarbital (60 gL⁻¹) depois de breve anestesia com uma mistura de 2,7 % de isofluran e ar. Os implantes e os exsudatos circundantes foram recuperados. As células

de exudato foram obtidas das bolsas por aspiração repetida de HBSS (solução salina equilibrada de Hank, Gibco, UK) e mantidas sobre gelo. Os exudatos foram centrifugados a 400 g, 5 minutos e os sobrenadantes foram mantidos a -70°C. Todos os estudos de implantação foram aprovados pelo

5 Local Ethical Committee for Laboratory Animals.

Quantidade de célula e tipo de célula

A concentração e o tipo de células nos exudatos (células/ml) foram contados por microscopia com luz com formação de mancha de Türk em uma câmara de Bürker e a quantidade da célula em exudatos centrifugados e sobre implantes foi determinada por sistema NucleoCounter®.

10

Viabilidade da célula

A viabilidade da célula foi determinada por exclusão de Trypan Blue que usa microscopia com luz e por avaliação de LDH (C-Laboratory, Sahlgrenska University Hospital, Göteborg, Suécia).

15

Determinação de citocina

As quantidades de TGF- β 1 (Fator de crescimento de transformação beta 1) e MCP-1 (Proteína de Quimioatraente de Monócito-1) foram detectadas por kits ELISA (TGF- β 1 de rato, Quantikine®, R&D Systems, UK; Amersham Monocyte Chemoattractant Protein-1 [(r)MCP-1], Rat, Biotrak ELISA System, GE Healthcare, UK) de acordo com as instruções do fabricante, em uma unidade de leitura SpectraVmax ELISA (Molecular Devices, UK).

20

Resultados do estudo *in vitro*

A quantidade de metais no objeto do teste de PDMS revestido de acordo com o método esquematizado no exemplo 2 foi Ag = 0,8 - 0,9 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ e Pd = 0,1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

25

Concentração de Pd na superfície ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Número de células depois de 72 h
0,05	5500
0,34	9400
0,43	16200

No segundo conjunto experimental a quantidade de metais no objeto do teste de PDMS revestido de acordo com o método esquematizado

no exemplo 2 foi $\text{Ag} = 0,8 - 0,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ e $\text{Au} = 0,05 - 0,09 \mu\text{g}/\text{cm}^2$.

Concentração de Pd na superfície ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Número de células depois de 72 h
0,1	5500
0,27	8600
0,69	9900

Resultados do estudo *in vivo*

A quantidade de Pd foi variada nos discos de PDMS *in vivo*. A quantidade de Ag era de aproximadamente $1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ para todas as amostras. (PMN = polimorfonuclear)

5

Quantidade de Pd ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% de células de PMN no exudato, 1 dia	% de células de PMN no exudato, 3 dias	% de células de PMN no exudato, 21 dias
PDMS não-revestido, controle	33	2	1
0	17	2	1
0,07	32	2,5	Abaixo 1
0,86	26	2	Abaixo 1

Quantidade de Pd ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantidade total de MCP-1, 1 dia (pg/ml)	Quantidade total de MCP-1, 3 dias (pg/ml)	Quantidade total de MCP-1, 21 dias (pg/ml)
PDMS não-revestido, controle	4600	500	100
0	2050	700	350
0,07	4500	500	200
0,86	3300	600	200

Quantidade de Pd ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantidade total de TGF-1, 1 dia (pg/ml)	Quantidade total de TGF-1, 3 dias (pg/ml)	Quantidade total de TGF-1, 21 dias (pg/ml)
PDMS não-revestido, controle	62	1	10
0	3	8	12
0,07	82	33	11
0,86	25	8	20

A quantidade de Au foi variada nos discos *in vivo*. A quantidade de Ag era de aproximadamente 1 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ para todas amostras. (PMN = polimorfonuclear)

Quantidade de Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	% de células de PMN no exudato, 1 dia	% de células de PMN no exudato, 3 dias	% de células de PMN no exudato, 21 dias
PDMS não-revestido, controle	33	2	1
0,01	32	2,5	1
0,43	18	5	1,5
0,64	20	4	Abaixo 1

Quantidade de Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantidade total de MCP-1, 1 dia (pg/ml)	Quantidade total de MCP-1, 3 dias (pg/ml)	Quantidade total de MCP-1, 21 dias (pg/ml)
PDMS não-revestido, controle	4600	500	100
0,01	4500	500	200
0,43	3100	450	200
0,64	2800	500	150

Quantidade de Au ($\mu\text{g}/\text{cm}^2$)	Quantidade total de TGF-1, 1 dia (pg/ml)	Quantidade total de TGF-1, 3 dias (pg/ml)	Quantidade total de TGF-1, 21 dias (pg/ml)
PDMS não-revestido, controle	62	1	10
0,01	82	33	11
0,43	6	5	20
0,64	28	8	9

A seguir estão descritos alguns usos específicos do revestimento de acordo com a presente invenção.

Lentes de contato

Lentes de contato são feitas muitas vezes com um material polimérico com um teor de água significativo. É essencial evitar o crescimento microbiano sobre uma lente de contato. Utilizando-se o método esquematizado acima é possível revestir uma lente de contato para evitar ou reduzir o

crescimento microbiano. Uma lente de contato revestida também será biocompatível. Nos exemplos acima foi demonstrado que o material polimérico pode ser revestido de acordo com a invenção. Como exemplos de revestimento de substratos poliméricos podem ser mencionados revestimento de poliéster (exemplo 5), PMMA (exemplo 6), poliimida (exemplo 7), nylon (exemplo 8) e PTFE (exemplo 9). O fato de que o revestimento pode ser aplicado com sucesso àqueles materiais polimérico demonstra que o revestimento também pode ser aplicado a lentes de contato de materiais poliméricos.

10 Marca-passos e eletrodos para marca-passos

Marca-passos a serem introduzidos no corpo de um ser humano precisam ser biocompatíveis. Ao mesmo tempo é desejável que seja evitado o crescimento microbiano. Um marca-passo ou um eletrodo de marca-passo revestido com o presente revestimento tem aquelas propriedades desejáveis. Foi demonstrado acima que o revestimento pode ser aplicado a muitos materiais, por exemplo metais tais como titânio (exemplo 13), aço inoxidável (exemplo 12) e alumínio (exemplo 9). Desse modo um marca-passo ou um eletrodo de marca-passo feito de metal ou de qualquer outro material pode ser revestido com sucesso de acordo com a presente invenção.

20 "stents" (de metal nu e para eluição de fármaco)

Os "stents" a serem introduzidos no corpo de um ser humano deviam de preferência ser biocompatíveis. Ao mesmo tempo é desejável que eles evitem o crescimento microbiano. Um "stent" revestido com o presente revestimento tem aquelas propriedades desejáveis. Foi demonstrado acima que o revestimento pode ser aplicado a metais tais como titânio (exemplo 13), aço inoxidável (exemplo 12) e alumínio (exemplo 9). Os "stents" podem ser fabricados com estes e com outros metais ou ligas e podem ser revestidos com sucesso com o revestimento de acordo com a presente invenção.

Implantes dentais

30 Os implantes dentais são vantajosamente tanto biocompatíveis como antimicrobianos. Os implantes dentais podem ser feitos de titânio ou de quaisquer outros materiais. Como apresentado acima no exemplo 13, o

titânio pode ser revestido de acordo com a presente invenção. Um implante dental revestido de acordo com a presente invenção tanto é biocompatível como antimicrobiano. Um exemplo de um implante dental é um implante dental feito de titânio e revestido como descrito no exemplo 13.

5 Redes e malhas de ruptura

Os materiais para redes e malhas podem ser revestidos como apresentado para poliéster (exemplo 5), PMMA, (exemplo 6), poliimida (exemplo 7) e nylon (exemplo 8). Tais redes e malhas serão tanto antimicrobianas como biocompatíveis o que é uma vantagem dentro de muitas aplicações.

10 Equipamento para a centrifugação de sangue (em contato com o sangue)

No equipamento que se pretende usar em contato com o sangue são desejadas as propriedades biocompatíveis e antimicrobianas do revestimento de acordo com a presente invenção. Os materiais em contato com o sangue podem ser selecionados entre um grande número de materiais. Nos exemplos acima demonstrou-se que uma grande variedade de materiais pode ser revestida, tal como vidro (exemplo 1, 2, 4 e 11), poliéster (exemplo 5), PMMA, (exemplo 6), poliimida (exemplo 7), nylon (exemplo 8), alumínio (exemplo 9), PTFE (exemplo 10), aço inoxidável (exemplo 10) e titânio (exemplo 13). O equipamento para a centrifugação de sangue que compreende um substrato revestido de acordo com a presente invenção tem propriedades melhoradas em relação à biocompatibilidade e propriedades antimicrobianas.

20 Instrumentos cirúrgicos

É altamente desejável que os instrumentos cirúrgicos apresentem propriedades antimicrobianas. Os materiais muitas vezes usados para instrumentos cirúrgicos tais como aço inoxidável e titânio podem ser revestidos como apresentado nos exemplos 12 e 13, respectivamente. Utilizando-se o revestimento de acordo com a presente invenção são conseguidas as propriedades antimicrobianas desejadas. Além disso, o revestimento também é biocompatível.

30 Luvas

Freqüentemente é desejável que as luvas usadas para várias

finalidades apresentam propriedades antimicrobianas. Além disso, são desejáveis as luvas que ao mesmo tempo são convenientes e biocompatíveis para tecidos em algumas aplicações. Revestindo-se as luvas com o revestimento de acordo com a presente invenção são conseguidas as propriedades
5 desejadas mencionadas acima. Os materiais poliméricos podem ser revestidos de acordo com a presente invenção com excelentes resultados e exemplos de diversos materiais poliméricos são fornecidos acima.

Bolsas para sangue

Em bolsas para sangue para as quais se tem a intenção de por
10 em contato com o sangue são desejadas propriedades biocompatíveis e antimicrobianas do revestimento de acordo com a presente invenção. Os materiais para bolsas de sangue são mais freqüente materiais poliméricos. Ao materiais poliméricos podem ser revestidos de acordo com a presente invenção com excelentes resultados e exemplos de diversos materiais poliméricos são fornecidos acima.
15

Válvulas cardíacas artificiais

Para válvulas cardíacas artificiais são altamente desejáveis as propriedades antimicrobianas e biocompatíveis do revestimento de acordo com a presente invenção. O revestimento pode ser aplicado com sucesso
20 tanto a materiais poliméricos como a metais que possam constituir uma válvula cardíaca artificial. Os exemplos mencionados acima demonstram que o revestimento pode ser aplicado tanto a materiais poliméricos como a metais assim como ligas.

Cateteres venosos centrais

25 Para que os cateteres sejam introduzidos no corpo tais como cateteres venosos centrais, as propriedades antimicrobianas são altamente desejadas. Além disso, os objetos a serem introduzidos no corpo humano também deviam ser biocompatíveis e convenientes para tecidos. O revestimento de acordo com a presente invenção satisfaz os requisitos e tem excelentes propriedades para cateteres. Os materiais usados para cateteres
30 podem ser revestidos com sucesso com o revestimento de acordo com a presente invenção.

Cateteres venosos periféricos

- Em relação às propriedades antimicrobianas e biocompatíveis os requisitos para cateteres venosos periféricos e cateteres venosos centrais são similares. Desse modo o revestimento de acordo com a presente invenção também é excelente para cateteres venosos periféricos.

Portas vasculares

- Em relação às portas vasculares há um risco de infecção e além disso, tais portas vasculares deviam ser biocompatíveis. Portanto o revestimento de acordo com a presente invenção é excelente para portas vasculares de modo que elas se tornam antimicrobianas e biocompatíveis. Os materiais usados para portas vasculares podem ser revestidos com sucesso com o revestimento de acordo com a presente invenção.

Equipamento para hemodiálise

- Para equipamento para hemodiálise são importantes as propriedades antimicrobianas e biocompatíveis, tornando assim o revestimento de acordo com a presente invenção muito adequado.

Equipamento para diálise peritoneal

- Para equipamento para diálise peritoneal as propriedades antimicrobianas e biocompatíveis do revestimento de acordo com a presente invenção são muito úteis. É adequado aplicar o revestimento de acordo com a presente invenção a partes de tal equipamento.

Dispositivos para plasmaferese

- Para os dispositivos para plasmaferese, inclusive cateteres implantados para tal finalidade, o revestimento de acordo com a presente invenção é adequado devido às suas propriedades antimicrobianas e biocompatíveis. Os materiais usados neste contexto podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção.

Dispositivos para aplicação de fármaco por inalação

- Os dispositivos para aplicação de fármaco por inalação vantajosamente apresentam propriedades antimicrobianas que são conseguidas pelo revestimento de peças adequadas do dispositivo com o revestimento de acordo com a presente invenção. As propriedades biocompatíveis do reves-

timento também constituem uma vantagem.

Enxertos vasculares (por exemplo enxertos arteriais)

- Enxertos vasculares se beneficiam de propriedades antimicrobianas e biocompatíveis, que são conseguidas pelo revestimento de acordo com a presente invenção. Os materiais dos quais são feitos os enxertos são adequados para revestimento de acordo com a presente invenção.

Dispositivos auxiliares para cardiologia

- Os dispositivos auxiliares para cardiologia a serem implantados no corpo deviam ser tanto biocompatíveis como antimicrobianos. Isto é conseguido utilizando-se um revestimento de acordo com a presente invenção. Os materiais usados para tais dispositivos são revestidos com sucesso utilizando-se a presente invenção.

Curativos para feridas

- Os curativos para feridas são de preferência antimicrobianos assim como biocompatíveis. Isto os torna excelentes objetos para revestimento de acordo com a presente invenção. O material polimérico e fibroso usado para curativos para feridas são revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção.

Cateteres intermitentes

- Os cateteres intermitentes assim como outros cateteres deviam de preferência ser ambos antimicrobianos para evitar problemas com infecções, além disso, eles também deviam ser biocompatíveis. O revestimento de acordo com a presente invenção é excelente para cateteres porque ele tanto é antimicrobiano como biocompatível. Os materiais usados para cateteres podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção.

Eletrodos para ECG

- Os eletrodos para ECG deviam de preferência ser tanto antimicrobianos como biocompatíveis. Os eletrodos para ECG revestidos de acordo com a presente invenção são tanto antimicrobianos como biocompatíveis. Os materiais tais como titânio (exemplo 13), aço inoxidável (exemplo 12) e alumínio (exemplo 9) podem, assim como muitos outros materiais adequados para eletrodos ser revestidos de acordo com a presente invenção.

"stents" periféricos

As propriedades desejadas para "stents" periféricos são similares àquelas para "stents" como descrito acima. Desse modo também os "stents" periféricos podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção.

Implantes para substituição de ossos

Implantes de diferentes espécies tais como implantes para substituição de ossos são de preferência tanto antimicrobianos como biocompatíveis. Isto é conseguido por um revestimento de acordo com a presente invenção.

Implantes ortopédicos

Os implantes ortopédicos são muito adequados para serem revestidos de acordo com a presente invenção para torná-los antimicrobianos e biocompatíveis. Exemplos de implantes ortopédicos incluem reposições de quadril, reposições totais de quadril, reposições de quadril com cerâmica, reposições de junta de quadril, reposições de joelho, reposições totais de joelho e reposições de junta de joelho.

Aparelhos ortopédicos (parafusos, pinos, grampos âncora de sutura etc.)

Todas as espécies de aparelhos ortopédicos tais como parafusos, pinos, grampos e âncoras de sutura são de preferência tanto antimicrobianos como biocompatíveis. Tais aparelhos são feitos de materiais que podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção. Os aparelhos ortopédicos se beneficiam do revestimento de acordo com a presente invenção. Um exemplo de um aparelho ortopédico é um parafuso de titânio revestido de acordo com o procedimento descrito no exemplo 13.

Implantes para reposição de tecido

Implantes de diferentes espécies tais como implantes para reposição de tecidos são vantajosamente tanto antimicrobianos como biocompatíveis. Isto é conseguido por um revestimento de acordo com a presente invenção sobre os implantes para reposição de tecidos.

Lentes intra-oculares

Para lentes intra-oculares é uma vantagem que elas sejam anti-

microbianas e biocompatíveis. Isto é conseguido por um revestimento de acordo com a presente invenção. As lentes intra-oculares feitas de materiais poliméricos e de outros materiais podem ser revestidas com sucesso de acordo com a presente invenção.

5 Suturas

É uma grande vantagem que as suturas sejam antimicrobianas e biocompatíveis. As suturas são portanto adequadas para revestimento de acordo com a presente invenção.

Agulhas

10 As agulhas que deviam ser antimicrobianas e/ou biocompatíveis podem ser revestidas com sucesso de acordo com a presente invenção para fornecer as propriedades antimicrobianas e biocompatíveis desejadas.

Dispositivos para aplicação de fármacos

15 Os dispositivos para aplicação de fármacos que serão tornados antimicrobianos e/ou biocompatíveis são vantajosamente revestidos de acordo com a presente invenção.

Tubos endotraqueais

20 Os tubos endotraqueais são de preferência antimicrobianos assim como biocompatíveis. Os materiais poliméricos que são usados para fabricar os tubos endotraqueais são adequados para revestimento de acordo com a presente invenção. Desse modo os tubos endotraqueais podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção para fornecer as propriedades antimicrobianas e biocompatíveis.

Desvios

25 Para várias espécies de desvios é altamente desejável que eles apresentem propriedades antimicrobianas e que eles sejam biocompatíveis. Os materiais que são usados para desvios podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção e assim o desvio irá obter as propriedades desejadas.

30 Drenos

Os drenos são de preferência antimicrobianos e também biocompatíveis. Como o revestimento de acordo com a presente invenção pode

ser aplicado com sucesso aos materiais dos quais são feitos os drenos, é muito adequado aplicar o revestimento de acordo com a presente invenção aos drenos.

Aparelhos para sucção

- 5 Os aparelhos para sucção deviam ser antimicrobianos e também biocompatíveis. Como o revestimento de acordo com a presente invenção pode ser aplicado com sucesso aos materiais com os quais são obtidos os aparelhos para sucção, é muito desejável aplicar o revestimento de acordo com a presente invenção aos aparelhos para sucção.

10 Aparelhos auxiliares para audição

- Os aparelhos auxiliares para audição são de preferência antimicrobianos e também biocompatíveis. Os materiais com os quais são obtidos os aparelhos auxiliares para audição podem ser revestidos com sucesso de acordo com a presente invenção. Os aparelhos auxiliares para audição são muito adequados para serem revestidos de acordo com a presente invenção.
- 15

Aparelhos para medicina para uso em uretra tais como cateteres, "stents" uretrais e "stents" suprapúbicos são muito adequados para serem revestidos de acordo com a presente invenção.

- 20 Vasos sanguíneos artificiais são adequados para serem revestidos de acordo com a presente invenção.

REIVINDICAÇÕES

1. Substrato que tem uma superfície doadora, caracterizado pelo fato de que há partículas de metal sobre a dita superfície, as ditas partículas de metal compreendem paládio e pelo menos um metal selecionado do grupo que consiste em ouro, rutênio, ródio, ósmio, irídio e platina e em que a
5 quantidade das ditas partículas de metal é de 0,001 a 8 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

2. Substrato de acordo com a reivindicação 1, caracterizado pelo fato de que a dita superfície doadora de elétrons é uma camada de um material doador de elétrons que é aplicado em uma quantidade de 0,05 a 12
10 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

3. Substrato de acordo com a reivindicação 2, caracterizado pelo fato de que a dita camada doadora de elétrons é de um metal que é menos nobre do que qualquer um dos metais no grupo que consiste em paládio, ouro, rutênio, ródio, ósmio, irídio e platina.

4. Substrato de acordo com a reivindicação 3, caracterizado pelo fato de que a dita camada doadora de elétrons é de um metal selecionado do grupo que consiste em prata, cobre e zinco.

5. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o dito substrato é um substrato polimérico.

6. Substrato de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito substrato polimérico é selecionado do grupo que consiste em látex, vinil, polímeros que compreendem grupos vinila, poliuretana uréia, silicone, cloreto de polivinila, polipropileno, estireno, poliuretana, poliéster, copolimerizados de etileno acetato de vinila, poliestireno, policarbonato, poli-
25 etileno, poliacrilato, polimetacrilato, acrionitrila butadieno estireno, poliamida e poliimida ou misturas dos mesmos.

7. Substrato de acordo com a reivindicação 5, caracterizado pelo fato de que o dito substrato polimérico é selecionado do grupo que consiste em um polímero natural, um polímero degradável, um polímero comestível, um biopolímero degradável, um ambientalmente amigável e um polímero de
30 classificação para ser usado em medicina.

8. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a

4, caracterizado pelo fato de que o dito substrato é um metal.

9. Substrato de acordo com a reivindicação 8, caracterizado pelo fato de que o dito metal é selecionado do grupo que consiste em aço inoxidável, aço de classificação para ser usado em medicina, titânio, titânio de
5 classificação para ser usado em medicina, cobalto e cromo ou misturas dos mesmos.

10. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, caracterizado pelo fato de que o dito substrato é selecionado do grupo que consiste em vidro, minerais, zeólitas, pedra e cerâmica.

10 11. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 4, em que o dito substrato é selecionado do grupo que consiste em papel, madeira, fibras de tecido, fibras, fibras de celulose, couro, carbono, fibras de carbono, grafite, politetrafluoroetileno e poliparafenilenotereftalamida.

12. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
15 a 11, caracterizado pelo fato de que o dito substrato tem o formato de uma partícula.

13. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 12, caracterizado pelo fato de que a quantidade das partículas de metal é de 0,01 a 4 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$.

20 14. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a razão de paládio para metais sem ser paládio nas ditas partículas de metal é de 0,01 : 99,99 a 99,99 : 0,01.

15. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a razão de paládio para metais sem ser
25 paládio nas ditas partículas de metal é de 0,5 : 99,5 a 99,8 : 0,2.

16. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 13, caracterizado pelo fato de que a razão de paládio para metais sem ser paládio nas ditas partículas de metal é de 2 : 98 a 95 : 5.

17. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1
30 a 16, caracterizado pelo fato de que as ditas partículas de metal, além de paládio, compreendem ouro.

18. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1

a 17, caracterizado pelo fato de que as ditas partículas de metal têm um tamanho médio de 10 a 10000 Å.

19. Substrato de acordo com qualquer uma das reivindicações 1 a 18, caracterizado pelo fato de que as ditas partículas de metal têm um tamanho médio de 100 a 600 Å.

20. Objeto, caracterizado pelo fato de que compreende um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19.

21. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma lente de contato.

22. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um marca-passo.

23. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um stent.

24. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um implante dental.

25. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma rede de ruptura.

26. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um equipamento para a centrifugação de sangue.

27. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um instrumento cirúrgico.

28. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma luva.

29. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma bolsa para sangue.

30. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma válvula cardíaca artificial.

31. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um cateter venoso central.

32. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um cateter venoso periférico.

33. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo

fato de que o dito objeto é uma porta vascular.

34. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um equipamento para hemodiálise.

35. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
5 fato de que o dito objeto é um equipamento para diálise peritoneal.

36. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um dispositivo para plasmaferese.

37. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
10 fato de que o dito objeto é um dispositivo para aplicação de fármaco por inalação.

38. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um enxerto vascular.

39. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um aparelho de suporte cardíaco.

40. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
15 fato de que o dito objeto é um curativo para feridas.

41. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é em cateter intermitente.

42. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
20 fato de que o dito objeto é um eletrodo para ECG.

43. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um stent periférico.

44. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um implante para substituição de osso.

45. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
25 fato de que o dito objeto é um implante usado em ortopedia.

46. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um aparelho ortopédico.

47. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo
30 fato de que o dito objeto é um implante para substituição de tecido.

48. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma lente intraocular.

49. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma sutura.

50. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é uma agulha.

5 51. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um dispositivo para aplicação de fármaco.

52. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um tubo endotraqueal.

10 53. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um desvio.

54. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um dreno.

55. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um dispositivo de sucção.

15 56. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um aparelho de surdez.

57. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um dispositivo medicinal para a uretra.

20 58. Objeto de acordo com a reivindicação 20, caracterizado pelo fato de que o dito objeto é um vaso sanguíneo artificial.

59. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para a modificação da absorção de proteína para um objeto que compreenda o dito substrato.

25 60. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar a adesão de bactérias a um objeto que compreende o dito substrato.

30 61. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar o crescimento para dentro de um tecido sobre um objeto que compreenda o dito substrato.

62. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar a ati-

vação complementar causada por um objeto que compreenda o dito substrato.

5 63. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar a resposta inflamatória causada por um objeto que compreenda o dito substrato.

64. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar a coagulação do sangue causada por um objeto que compreenda o dito substrato.

10 65. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para evitar o crescimento de bactérias.

66. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para evitar a transmissão de bactérias.

15 67. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para evitar infecções nosocomiais.

20 68. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que para modificar o coeficiente de atrito de um objeto que compreenda o dito substrato.

69. Uso de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que é para modificar a dureza da superfície de um objeto que compreenda o dito substrato.

25 70. Processo para a fabricação de um substrato como definido em qualquer uma das reivindicações 1 a 19, caracterizado pelo fato de que compreende as etapas de:

a. depósito das partículas de metal de uma suspensão sobre o dito substrato,

b. de enxágue do dito substrato e

30 c. de secagem do dito substrato.

71. Processo como definido na reivindicação 70, caracterizado pelo fato de que compreende a etapa de deposição de um material doador

de elétrons sobre o dito substrato antes da deposição das partículas de metal.