



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 267 746**

51 Int. Cl.:

A61L 27/54 (2006.01)

A61L 27/30 (2006.01)

A61L 31/08 (2006.01)

A61L 31/16 (2006.01)

A61L 17/14 (2006.01)

A61L 15/46 (2006.01)

A61F 13/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **01921078 .0**

86 Fecha de presentación : **17.04.2001**

87 Número de publicación de la solicitud: **1274473**

87 Fecha de publicación de la solicitud: **15.01.2003**

54 Título: **Materiales antimicrobianos bioabsorbibles.**

30 Prioridad: **17.04.2000 US 197959 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.03.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.03.2007

73 Titular/es: **Nucryst Pharmaceuticals Corp.**
10102-114 Street
Fort Saskatchewan, Alberta T8L 3W4, CA

72 Inventor/es: **Burrell, Robert, Edward;**
Yin, Hua, Qing;
Djokic, Stojan y
Langford, Rita, Johannna, Mary

74 Agente: **Torner Lasalle, Elisabet**

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

DESCRIPCIÓN

Materiales antimicrobianos bioabsorbibles.

5 **Campo de la invención**

La invención hace referencia a materiales bioabsorbibles, que se hacen antimicrobianos debido a la presencia de metales antimicrobianos en la forma de recubrimientos o polvos; a procedimientos para su producción; y al uso de los mismos para el control de la infección.

10 **Antecedentes de la invención**

El riesgo de adquirir infecciones a partir de materiales bioabsorbibles en dispositivos médicos es muy elevado. Existen muchas aplicaciones médicas para los materiales bioabsorbibles incluyendo:

- 15 1) Cierres de Heridas: incluyendo por ejemplo suturas, grapas, adhesivos;
- 2) Reparadores de Tejidos: incluyendo por ejemplo mallas para la reparación de hernias;
- 20 3) Dispositivos Prostéticos: incluyendo por ejemplo fijación de huesos internos, barrera física para regeneración de huesos guiada;
- 4) Ingeniería de tejidos: incluyendo por ejemplo vasos sanguíneos, piel, huesos, cartílago, e hígado; y
- 25 5) Sistemas de Liberación Controlada de Fármacos: incluyendo por ejemplo microcápsulas y resinas de intercambio-iónico.

El uso de materiales bioabsorbibles en aplicaciones médicas tales como las anteriores tiene las ventajas de reducir la irritación del tejido o celular y la inducción de respuesta inflamatoria a partir del material retenido prominente; la eliminación o la disminución de la necesidad de la eliminación de material; y en el caso de implantes ortopédicos, el permitir una transferencia de tensión gradual al hueso curado y permitiendo de este modo una más completa remodelación del hueso.

Los materiales bioabsorbibles para aplicaciones médicas son bien conocidos; por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.423.859 de Koyfman y *col.*, se listan ejemplos de resinas bioabsorbibles o biodegradables a partir de las que se preparan materiales bioabsorbibles para dispositivos médicos. En general, los materiales bioabsorbibles se extienden a bioabsorbibles sintéticos, polímeros derivados de productos naturales, o combinaciones de los mismos, siendo ejemplos de ellos los siguientes:

- 40 1) Polímeros Bioabsorbibles Sintéticos: por ejemplo poliésteres/polilactonas tales como polímeros de ácido poliglicólico, glicolida, ácido láctico, lactida, dioxanona, carbonato de trimetileno, etc., polianhídridos, poliesteramidas, poliortoésteres, polifosfacenos, y copolímeros de estos y polímeros o monómeros relacionados; y
- 45 2) Polímeros Derivados de Productos Naturales:
 - a) Proteínas: albúmina, fibrina, colágeno, elastina;
 - b) Polisacáridos: quitosan, alginatos, ácido hialurónico; y
- 50 3) Poliésteres Biosintéticos: polímeros de 3-hidroxibutirato.

Al igual que otros biomateriales, los materiales bioabsorbibles están también sujetos a contaminación bacteriana y pueden ser una fuente de infecciones que es difícil de controlar. Estas infecciones a menudo conducen a un fallo de los dispositivos, requiriendo su eliminación y tratamientos antimicrobianos costosos.

Los esfuerzos del estado de la técnica para obtener materiales bioabsorbibles más resistentes a las infecciones generalmente se han focalizado en impregnar los materiales con antibióticos o con sales del tipo sales de plata. Sin embargo, dichos esfuerzos normalmente sólo proporcionan una actividad antimicrobiana limitada e instantánea, que está limitada por la disponibilidad o solubilidad del agente antimicrobiano con el tiempo. Es deseable tener un efecto antimicrobiano que sea sostenido con el tiempo, de modo que el efecto antimicrobiano pueda ser prolongado a lo largo del tiempo en que el material bioabsorbible esté en su sitio. Este tiempo puede oscilar entre horas o días, a semanas o incluso a años.

En el estado de la técnica se han hecho sugerencias respecto a proporcionar recubrimientos metálicos, tales como recubrimientos de plata, en dispositivos médicos; por ejemplo, la publicación internacional No. WO 92/13491 de Vidal y Redmond; la descripción de la solicitud de patente japonesa No. 21912/85 de Mitsubishi Rayon K.K., y la patente de Estados Unidos No. 4.167.045 de Sawyer. Ninguna de estas referencias incluye enseñanzas específicas

respecto al uso de los recubrimientos metálicos en materiales bioabsorbibles. En dichas solicitudes, es importante que los recubrimientos de metal no pierdan o liberen grandes partículas de metal en el cuerpo, lo que induce respuestas inmunes indeseadas y/o efectos tóxicos.

- 5 Hay una necesidad de recubrimientos antimicrobianos para materiales bioabsorbibles, que puedan crear un efecto antimicrobiano efectivo y sostenido, que no interfiera con la bioabsorción del material bioabsorbible, y que no pierdan o libera grandes partículas de metal en el cuerpo a medida que el material bioabsorbible desaparece.

Resumen de la invención

10

Esta invención proporciona materiales bioabsorbibles tal como se han descrito en la reivindicación 1 que comprende un sustrato bioabsorbible asociado con uno o más metales antimicrobianos estando en una forma cristalina caracterizada por un desorden atómico suficiente, de modo que el material bioabsorbible en contacto con un alcohol o un electrolito de base acuosa, libere átomos, iones, moléculas, o clusters de al menos un metal antimicrobiano a una
15 concentración suficiente para proporcionar un efecto antimicrobiano. El uno o más metales antimicrobianos no interfieren con la bioabsorción del material bioabsorbible y no libera partículas mayores de $2\ \mu\text{m}$, haciendo la medición 24 horas después de que el material bioabsorbible haya desaparecido. Más preferiblemente el tamaño de las partículas del recubrimiento o del polvo está por debajo de las micras, es decir, menor de aproximadamente $1\ \mu\text{m}$, haciéndose la medición 24 horas después de que el material bioabsorbible haya desaparecido. Las partículas son medidas de este
20 modo para evitar las respuestas inmunes supresoras o los efectos tóxicos. Dichos metales antimicrobianos están en forma de un recubrimiento continuo o discontinuo, de un polvo, o de un recubrimiento en un polvo bioabsorbible.

El recubrimiento antimicrobiano es fino, preferiblemente de menos de 900 nm, o más preferiblemente de menos de 500 nm, o con granulado muy fino, con un tamaño de grano (tamaño del cristal) de preferiblemente menos de 100 nm,
25 más preferiblemente menos de 40 nm, y más preferiblemente de menos de 20 nm. El recubrimiento antimicrobiano está formado por un metal antimicrobiano, que es globalmente cristalino, pero que está creado con desorden atómico, y que preferiblemente también tiene uno o ambos de a) un alto contenido de oxígeno, tal como se evidencia por un voltaje en reposo mayor de aproximadamente 225 mV, más preferiblemente mayor de aproximadamente 250 mV, en Na_2CO_3 0,15M frente a SCE (electrodo de calomelanos estándar), o b) discontinuidad en el recubrimiento.

30

El metal antimicrobiano asociado con el sustrato bioabsorbible también puede estar en la forma de un polvo, teniendo un tamaño de partícula de menos de $100\ \mu\text{m}$, o preferiblemente de menos de $40\ \mu\text{m}$, y con un tamaño de grano (tamaño del cristal) de preferiblemente menos de 100 nm, más preferiblemente menos de 40 nm, y más preferiblemente menos de 20 nm. Dichos polvos pueden ser preparados como un recubrimiento preferiblemente del espesor anterior, sobre sustratos en polvo biocompatibles y bioabsorbibles; como un recubrimiento nanocristalino y convertidos
35 en un polvo; o como un polvo del metal antimicrobiano que es trabajado en frío para impartir desorden atómico.

También se proporciona un método de preparar los materiales bioabsorbibles antimicrobianos anteriores, estando formado el sustrato bioabsorbible a partir de un polímero bioabsorbible, o siendo un dispositivo médico o parte de un dispositivo médico. El recubrimiento o polvo del uno o más metales antimicrobianos está formado tanto por la deposición de vapor física bajo unas condiciones especificadas y/o por formación del material antimicrobiano como un material compuesto; o por trabajo en frío del material antimicrobiano conteniendo el metal antimicrobiano en unas condiciones que retengan el desorden atómico, tal como sucede en el caso en que el metal antimicrobiano está en la forma de un polvo. Se incorpora suficiente oxígeno en el recubrimiento o polvo de modo que las partículas de los
40 metales antimicrobianos durante la disociación se hagan de un tamaño de menos de $2\ \mu\text{m}$, o preferiblemente de menos de $1\ \mu\text{m}$, para evitar respuestas inmunes supresoras o efectos tóxicos.

Tal como se utiliza en la presente invención, los términos y frases establecidos a continuación tienen el significado que sigue.

50

“Alcohol o electrolito con una base acuosa” se utiliza para incluir cualquier alcohol o electrolito en una base acuosa que los recubrimientos anti-microbianos de la presente invención pueden contactar con el fin de activar (es decir, provocar la liberación de especies de metales anti-microbianos) en el mismo. El término se utiliza para incluir alcoholes, solución salina, agua, geles, fluidos, disolventes, y tejidos conteniendo agua, incluyendo fluidos corporales (por ejemplo sangre, orina o saliva), y tejido corporal (por ejemplo piel, músculo o hueso).
55

“Efecto antimicrobiano” significa que los átomos, iones, moléculas o clusters del metal anti-microbiano (de aquí en adelante “especies” del metal anti-microbiano) son liberados en el alcohol o electrolito que el material contacta en concentraciones suficientes para inhibir el crecimiento bacteriano (o de otros microbios) en la vecindad del material. El método más común de medir el efecto anti-microbiano es por medición de la zona de inhibición (ZOI) creada cuando el material es situado en un campo bacteriano. Una ZOI relativamente pequeña o ninguna ZOI (por ej. menor de 1 mm) indica un efecto anti-microbiano no útil, mientras que una ZOI mayor (por ej. mayor de 5 mm) indica un efecto anti-microbiano útil. En los Ejemplos que se muestran a continuación se establece un procedimiento para un ensayo de ZOI.
60

65

“Metales antimicrobianos” son metales cuyos iones tienen un efecto anti-microbiano y que son biocompatibles. Los metales anti-microbianos preferidos incluyen Ag, Au, Pt, Pd, Ir (es decir, los metales nobles), Sn, Cu, Sb, Bi y Zn, siendo la Ag el más preferido.

“Desorden atómico” incluye elevadas concentraciones de: defectos puntuales en el entramado de un cristal, vacantes, defectos de líneas tales como dislocaciones, átomos intersticiales, regiones amorfas, límites del grano y subgrano y similares relativas a su estado cristalino ordenado normal. El desorden atómico conduce a irregularidades en la topografía de la superficie e in-homogeneidades en la estructura en una escala nanométrica.

“Materiales Bioabsorbibles” son aquellos útiles en dispositivos médicos o partes de dispositivos médicos, es decir que son biocompatibles, y que son capaces de bioabsorción en un periodo de tiempo que oscila entre horas y años, dependiendo de la aplicación particular.

“Bioabsorción” significa la desaparición de materiales a partir de su sitio de aplicación inicial en el cuerpo (humano o mamífero) con o sin degradación de las moléculas de polímero dispersadas.

“Biocompatible” significa la generación de respuesta significativa del huésped indeseable para la utilidad intentada.

“Trabajo en frío” tal como se utiliza en la presente invención indica que el material ha sido mecánicamente trabajado tal como por molido, triturado, martilleo, mano y mortero o compresión, a temperaturas menores que la temperatura de recristalización del material. Esto asegura que el desorden atómico impartido mediante el trabajo es retenido en el material.

“Difusión”, cuando se utiliza para describir condiciones que limitan la difusión en procedimientos para crear y retener el desorden atómico, es decir, que se congelan en el desorden atómico, significa difusión de átomos y/o moléculas en la superficie o en la matriz del material a formar.

“Disociación” significa la rotura del metal antimicrobiano en la forma de un recubrimiento o polvo asociado con el sustrato bioabsorbible, cuando el material bioabsorbible está en contacto con un alcohol o electrolito de base acuosa.

“Tamaño de grano”, “tamaño del cristal” significa el tamaño de mayor dimensión de los cristales en el recubrimiento de metal anti-microbiano o polvo.

“Metal” o “metales” incluyen uno o más metales tanto en la forma de metales sustancialmente puros, aleaciones o compuestos tales como óxidos, nitruros, boruros, sulfuros, haluros o hidruros.

“Nanocristalino” se utiliza en la presente invención para significar poli-cristales de una única fase o multi fase, cuyo tamaño de grano es menor de aproximadamente 100, más preferiblemente < 50 y más preferiblemente < 25 nanómetros en al menos una dimensión. El término, tal como se aplica al tamaño del cristal o del grano en el entramado del cristal de recubrimientos, polvos o escamas de los metales anti-microbianos, no pretende restringir el tamaño de partícula de los materiales cuando se utilizan en una forma de polvo.

“Estado cristalino ordenado de forma normal” significa la cristalinidad que normalmente se encuentra en materiales metálicos en masa, aleaciones o compuestos formados como productos metálicos de molde, forja o aplacado. Dichos materiales contienen sólo bajas concentraciones de dichos defectos atómicos tales como vacantes, límites del grano y dislocaciones.

“Tamaño de las partículas” significa el tamaño de las partículas de mayor dimensión que son emitidas o liberadas en el cuerpo a partir de los recubrimientos antimicrobianos en los materiales bioabsorbibles.

“Polvo” se utiliza en la presente invención para incluir tamaños de partículas de los metales nanocristalinos anti-microbianos a partir de polvos o escamas nanocristalinas.

“Liberación sostenida” o “base sostenible” se utiliza para definir la liberación de átomos, moléculas, iones o clusters de un metal anti-microbiano que continua durante el tiempo medido en horas o días, y que distingue de este modo la liberación de dichas especies metálicas a partir del metal en masa, que libera dichas especies a una velocidad y concentración que es demasiado lenta como para conseguir un efecto anti-microbiano, y a partir de sales de metales anti-microbianos altamente solubles tales como nitrato de plata, que libera iones plata de forma virtualmente instantánea, pero no de forma continua, en contacto con un alcohol o electrolito.

Descripción de las realizaciones preferidas

A. Materiales Bioabsorbibles

Son bien conocidos los materiales bioabsorbibles para las aplicaciones médicas, e incluyen polímeros bioabsorbibles preparados a partir de una variedad de resinas bioabsorbibles; por ejemplo, la patente de Estados Unidos No. 5.423.859 de Koyfman y *col.*, lista ejemplos de resinas bioabsorbibles o biodegradables a partir de las que pueden hacerse materiales bioabsorbibles para dispositivos médicos. Los materiales bioabsorbibles se extienden a polímeros derivados de productos naturales o bioabsorbibles sintéticos, con ejemplos típicos que se muestran a continuación:

- 1) Polímeros Bioabsorbibles Sintéticos: por ejemplo poliésteres/polilactonas tales como polímeros de ácido poliglicólico, glicolida, ácido láctico, lactida, dioxanona, carbonato de trimetileno, etc., polianhídridos,

poliesteramidas, polioctoésteres, polifosfacenos, y copolímeros de estos y polímeros o monómeros relacionados; y

2) Polímeros Derivados de Productos Naturales:

- a) Proteínas: albúmina, fibrina, colágeno, elastina;
- b) Polisacáridos: quitosán, alginatos, ácido hialurónico; y

3) Poliésteres Biosintéticos: polímeros de 3-hidroxibutirato.

El material bioabsorbible, dependiendo de la aplicación, puede ser utilizado en forma de un polvo, hoja o fibra.

Existen muchas aplicaciones médicas para los materiales bioabsorbibles recubiertos con los recubrimientos antimicrobianos de esta invención, incluyendo:

- 1) Cierres de Heridas: incluyendo por ejemplo suturas, grapas, adhesivos;
- 2) Reparadores de Tejidos: incluyendo por ejemplo mallas para la reparación de hernias;
- 3) Dispositivos Prostéticos: incluyendo por ejemplo fijación de huesos internos, barrera física para regeneración de huesos guiada;
- 4) Ingeniería de tejidos: incluyendo por ejemplo vasos sanguíneos, piel, huesos, cartílago, e hígado; y
- 5) Sistemas de Liberación de Fármaco Controlado: incluyendo por ejemplo microcápsulas y resinas de intercambio iónico.
- 6) Coberturas de Heridas o Rellenos: incluyendo por ejemplo vendajes de alginato y polvos de quitosán.

B. Recubrimiento Antimicrobiano para Materiales Bioabsorbibles

El material bioabsorbible incluye un recubrimiento antimicrobiano formado de un metal antimicrobiano, que está formado por el procedimiento establecido a continuación. El recubrimiento puede ser aplicado como una o más de las capas, pero es aplicado de forma preferible como un recubrimiento discontinuo de una única fina capa que tiene un espesor de menos de 900 nm, más preferiblemente menos de 500 nm, y que tiene un tamaño de grano (es decir un tamaño del cristal en el propio recubrimiento) de menos de 100 nm, más preferiblemente de menos de 40 nm, y más preferiblemente de menos de 20 nm.

El recubrimiento es formado de un modo más preferible con desorden atómico de acuerdo con los procedimientos anteriormente establecidos tal como se ha descrito en la Publicación Internacional Nos. WO 98/41095, WO 95/13704, y WO 93/23092, todas de Burrell *et al.* Además, el recubrimiento es formado preferiblemente con un alto contenido de oxígeno, tal como se ha determinado por un voltaje en reposo positivo mayor de 225 mV, más preferiblemente mayor que aproximadamente 250 mV, en Na₂CO₃ 0,15 M frente a SCE, cuando se midió de acuerdo con el procedimiento establecido en el ejemplo 5. El alto contenido de oxígeno es conseguido con la inclusión de oxígeno en la atmósfera del gas de trabajo durante la técnica de deposición de vapor física. Preferiblemente la relación de gas de trabajo inerte (preferiblemente argón) a oxígeno es de aproximadamente 96:4 o menos.

El recubrimiento antimicrobiano puede ser hecho de forma discontinua por muchas técnicas, por ejemplo por fibras o polvos de recubrimiento de sólo una cara, con o sin rotación o vibración, haciendo el recubrimiento tan fino que sea discontinuo, por recubrimiento en materiales de fibras porosas de modo que se consiga discontinuidad, ocultando tanto el sustrato como el cátodo, o grabando un recubrimiento continuo.

Se ha encontrado que los aspectos anteriores de los recubrimientos antimicrobianos de esta invención aseguran que el tamaño de las partículas próximas a los recubrimientos antimicrobianos sea, a medida que el material bioabsorbible desaparece, menor de aproximadamente 2 µm de tamaño, y más preferiblemente sea menor de 1 µm de tamaño.

El recubrimiento antimicrobiano está formado en una forma cristalina a partir de metales antimicrobianos con desorden atómico de modo que produzca un efecto antimicrobiano. La producción de desorden atómico mediante técnicas de deposición de vapor físicas está descrita en las solicitudes PCT anteriormente mencionadas de Burrell *et al.* tal como se ha señalado anteriormente.

El metal antimicrobiano es depositado como una película metálica fina en una o más superficies del material bioabsorbible por técnicas de deposición de vapor. Las técnicas de vapor físicas, que son bien conocidas en el estado de la técnica, depositan todas ellas el metal desde el vapor, generalmente átomo por átomo, en una superficie del sustrato. Las técnicas incluyen evaporación a vacío o de arco, bombardeo, bombardeo de magnetron y chapado iónico. La deposición es llevada a cabo de modo que se cree desorden atómico en el recubrimiento tal como se ha definido anteriormente. Son útiles varias condiciones responsables para la producción de desorden atómico. Estas condiciones

son generalmente aquellas que se han enseñado que evitan las técnicas de deposición en película fina, ya que el objeto de la mayoría de las deposiciones de película fina es crear una película libre, lisa y densa (ver por ejemplo J.A. Trotón, J. Vac. Sci. Technol., Vol 11, (4); 666-670; y "Coating Deposition by Sputtering" en *Deposition Technologies For Films and Coatings*, Noyes Publications, N.J. 170-237, (1982)). Las condiciones preferidas que son utilizadas para crear desorden atómico durante el procedimiento de deposición incluyen:

- una baja temperatura del sustrato, es decir mantener la superficie a recubrir a una temperatura tal que la relación de la temperatura del sustrato respecto al punto de fusión del metal (en grados kelvin) sea menor de aproximadamente 0,5, más preferiblemente menor que aproximadamente 0,35 y más preferiblemente menor que aproximadamente 0,3; y opcionalmente uno o ambos de:

- una presión de gas de trabajo superior a la normal (o ambiente), es decir para la evaporación a vacío: evaporación de arco o haz-e, superior de 0,01 mT, evaporación de dispersión de gas (presión de chapado) o evaporación de arco reactivo, superior a 20 mT; para el bombardeo: mayor que 75 mT, para el bombardeo de magnetrón: superior que aproximadamente 10 mT; y para el chapado de hierro: superior que aproximadamente 200 mT; y
- mantenimiento del ángulo de incidencia del flujo de recubrimiento en la superficie a recubrir a menos de aproximadamente 75°, y preferiblemente a menos que aproximadamente 30°.

Los metales utilizados en el recubrimiento son aquellos de los que se conoce que liberan iones, etc, teniendo un efecto antimicrobiano, tal como se ha establecido anteriormente. Para los materiales bioabsorbibles, el metal debe ser biocompatible. Los metales preferidos incluyen los metales nobles Ag, Au, Pt, Pd e Ir, así como Sn, Cu, Sb, Bi, y Zn o aleaciones o compuestos de estos metales u otros metales. Los más preferidos son Ag o Au, o aleaciones o compuestos de uno o más de estos metales. El particularmente preferido es Ag.

Por razones económicas, la fina película de metal tiene un espesor no superior al que se precisa para proporcionar la liberación de los iones metálicos en una base sostenible durante un periodo de tiempo adecuado. Entre los intervalos preferidos de espesor establecidos anteriormente, el espesor variará con el metal en particular en el recubrimiento (que varía la solubilidad y la resistencia a la abrasión), y con el grado de desorden atómico en (y de este modo la solubilidad de) el recubrimiento. El espesor será suficientemente fino como para que el recubrimiento no interfiera con las tolerancias dimensionales o la flexibilidad del dispositivo para su utilidad pretendida.

El efecto antimicrobiano del material así producido es conseguido cuando el recubrimiento es puesto en contacto con un alcohol o electrolito de base acuosa, liberando de este modo iones metálicos, átomos, moléculas o clusters. La concentración de las especies metálicas que se precisa para producir un efecto antimicrobiano variará entre de un metal a otro. Generalmente, se consigue un efecto antimicrobiano con recubrimientos de plata en fluidos corporales tales como plasma, suero u orina a concentraciones menores de aproximadamente 0,5 - 10 µg/ml de especies de plata. La evidencia del efecto antimicrobiano puede ser demostrada por ensayos biológicos. El efecto antimicrobiano localizado es demostrado por la zona de valoración de la inhibición (ver Ejemplo 1), mientras que la liberación sostenida del metal antimicrobiano es ilustrada por reducción log (ver Ejemplos 2 y 4).

La capacidad para conseguir la liberación de átomos, iones, moléculas o clusters metálicos en una base sostenible a partir de un recubrimiento es dictada por un número de factores, incluyendo características de recubrimiento tales como composición, estructura, solubilidad y espesor, y la naturaleza del entorno en el que se utiliza el dispositivo. A medida que se incrementa el nivel de desorden atómico, la cantidad de especies metálicas liberadas por unidad de tiempo también aumenta. Por ejemplo, una película de metal plata depositada por bombardeo de magnetrón a $T/T_m < 0,5$ y a una presión de trabajo de aproximadamente 7 m Torr libera aproximadamente 1/3 de los iones plata que deposita una película bajo condiciones similares, pero a 30 mTorr, liberará durante 10 días. La películas que son creadas con una estructura intermedia (por ej. menor presión, menor ángulo de incidencia, etc.) tienen valores de liberación de Ag intermedios a estos valores tal como se ha determinado por bioensayos. A continuación esto proporciona un método para la producción de recubrimientos metálicos de liberación controlada. Los recubrimientos de liberación lenta son preparados de modo que el grado de desorden sea bajo mientras que los recubrimientos de liberación rápida son preparados de modo que el grado de desorden sea alto.

El tiempo requerido para la disolución total será una función del espesor de la película, de la composición de la película y de la naturaleza del entorno al que se expone la película. La relación con respecto al espesor es aproximadamente lineal, es decir, un incremento de dos veces en el espesor de la película dará lugar a un incremento de aproximadamente dos veces en longevidad.

También es posible controlar la liberación de metal a partir de un recubrimiento por formación de un recubrimiento de película fina con una estructura modulada. Por ejemplo, un recubrimiento depositado por bombardeo de magnetrón de modo que la presión del gas de trabajo sea baja (por ej., 15 mTorr) durante el 50% del tiempo de deposición y alta (por ej. 30 mTorr) durante el tiempo restante, tiene una liberación inicial rápida de los iones metálicos, seguida por un periodo más largo de liberación lenta. Este tipo de recubrimiento es extremadamente efectivo en dispositivos tales como catéteres urinarios para los que se requiere una rápida liberación inicial para conseguir concentraciones antimicrobianas inmediatas seguida por una velocidad de liberación lenta para sostener la concentración de iones metálicos durante un periodo de semanas.

La temperatura del sustrato utilizada durante la deposición de vapor no debe ser tan baja como para que el templado o la recristalización del recubrimiento tenga lugar a medida que el recubrimiento se caliente a temperaturas ambiente o a la temperatura a la que se vaya a utilizar (por ej. la temperatura corporal). Este ΔT permisible, es decir la diferencia de temperatura entre la temperatura del sustrato durante la deposición y la última temperatura de uso, variará entre metal y metal. Para los metales más preferidos de Ag y Au, se utilizan temperaturas de sustrato preferidas de -20°C a 200°C, más preferiblemente de -10°C a 100°C.

El desorden atómico también puede conseguirse preparando los materiales de metales compuestos, es decir materiales que contengan uno o más metales antimicrobianos en una matriz metálica que incluye átomos o moléculas diferentes de los metales antimicrobianos, de modo que la inclusión de los diferentes materiales cree un desorden atómico en el entramado del cristal.

La técnica preferida para la preparación de un material compuesto es la co-deposición o la deposición secuencial del metal o metales antimicrobianos con uno o más metales inertes, biocompatibles seleccionados entre Ta, Ti, Nb, Zn, V, Hf, Mo, Si, Al y aleaciones de estos metales o de otros elementos metálicos, de forma típica otros metales de transición. Dichos metales inertes tienen un diferente radio atómico del de los metales antimicrobianos, lo cual supone desorden atómico durante la deposición. Se utiliza el equipo de deposición de una película fina con múltiples objetivos para la colocación de cada uno de los metales antimicrobianos e inertes. Cuando las capas son depositadas de forma secuencial la capa, o capas, depositada del metal, o metales, inerte debe ser discontinua, por ejemplo como islas dentro de la matriz de metal antimicrobiano. La relación final del metal, o metales, antimicrobiano respecto el metal, o metales, inerte debe ser mayor de aproximadamente 0,2. Los metales inertes más preferibles son Ti, Ta, Zn y Nb. También es posible formar el recubrimiento antimicrobiano a partir de óxidos, carburos, nitruros, sulfuros, boruros, haluros o hidruros de uno o más de los metales antimicrobianos y/o uno o más de los metales inertes para conseguir el desorden atómico deseado.

Puede formarse otro material compuesto por co-deposición o deposición secuencial, por técnicas de vapor físicas, de un material reaccionado en la película fina del metal, o metales, antimicrobiano. El material reaccionado es un óxido, nitruro, carburo, boruro, sulfuro, hidruro o haluro del metal antimicrobiano y/o inerte, formado *in situ* por inyección de los reactivos apropiados, o gases que los contienen, (por ej., aire, oxígeno, agua, nitrógeno, hidrógeno, boro, azufre, halógenos) en la cámara de deposición. Los átomos o las moléculas de estos gases también pueden ser absorbidos o atrapados en la película de metal para crear desorden atómico. El reactivo puede ser aportado de forma continua durante la deposición para co-deposición o puede ser impulsado para proporcionar la deposición secuencial. La relación final de metal, o metales, antimicrobiano a producto de reacción debe ser mayor que aproximadamente 0,2. Los reactivos preferidos de forma particular son aire, oxígeno, nitrógeno e hidrógeno.

Las anteriores técnicas de deposición para preparar recubrimientos compuestos pueden ser utilizadas con o sin las condiciones de menores temperaturas de sustratos, mayores presiones de gas de trabajo y menores ángulos de incidencia tal como se ha establecido anteriormente. Se prefiere una o más de estas condiciones para retener e intensificar la cantidad de desorden atómico creado en el recubrimiento.

C. Polvo Antimicrobiano para Materiales Bioabsorbibles

Los polvos antimicrobianos para materiales bioabsorbibles son preferiblemente polvos nanocristalinos formados con desorden atómico. Los polvos tanto como metales puros, aleaciones metálicas o compuestos tales como óxidos metálicos o sales metálicas, pueden ser formados por deposición de vapor, trabajo mecánico, o compresión para impartir desorden atómico, tal como se establece a continuación. El desorden impartido de forma mecánica es llevado a cabo bajo condiciones de baja temperatura (es decir temperaturas menores de la temperatura de recristalización del material) para asegurar que no tenga lugar el templado o la recristalización.

Los polvos nanocristalinos pueden comprender polvos del metal antimicrobianos en sí mismo, o polvos bioabsorbibles que son recubiertos con el metal antimicrobiano, tal como se demuestra en el Ejemplo 4 en el que se recubre un polvo de quitosan con plata.

Los polvos nanocristalinos de los metales antimicrobianos pueden ser preparados por varios procedimientos tal como se ha establecido anteriormente, y tal como se ha descrito en la publicación de patente internacional Nos. WO 93/23092 y WO 95/13704, ambas de Burrell y *col.*; o tal como se conoce de otro modo en el estado de la técnica. En general, los polvos nanocristalinos pueden ser preparados como un recubrimiento nanocristalino (formado con desorden atómico de acuerdo con los procedimientos previamente descritos) preferiblemente del anterior espesor, en sustratos biocompatibles o bioabsorbibles en polvo tal como la quitina; o pueden ser preparados como un recubrimiento nanocristalino en un sustrato tal como un dedo frío o un wafer de silicona, raspando a continuación el recubrimiento para formar el polvo nanocristalino.

De forma alternativa, los polvos de grano fino o nanocristalinos de los metales anti-microbianos pueden ser trabajados en frío para impartir desorden atómico, a través del trabajo mecánico tal como molido, triturado, martilleo, mano y mortero, o compresión, a temperaturas menores que la temperatura de recristalización del material para asegurar que el desorden atómico se retiene en el material (publicaciones internacionales Nos. WO 93/23092 y WO 95/13704, ambas de Burrell y *col.*). Los polvos nanocristalinos pueden ser esterilizados con radiación gamma tal como se describe a continuación para mantener el desorden atómico, de ahí el efecto antimicrobiano.

Los polvos nanocrystalinos preparados pueden ser incorporados a continuación en o dentro del sustrato bioabsorbible por cualquiera de los métodos conocidos en el estado de la técnica. Por ejemplo, los polvos nanocrystalinos pueden ser colocados en capas sobre el sustrato bioabsorbible como un recubrimiento; mezclados de forma mecánica con las fibras del sustrato bioabsorbible; o impregnados en el sustrato bioabsorbible por soplado físico. La cantidad de polvo nanocrystalino impregnando un sustrato bioabsorbible puede ser ajustada de forma adecuada para conseguir un intervalo de dosis deseado. De forma alternativa, el polvo nanocrystalino puede ser incorporado en una matriz polimérica, cerámica, metálica, u otras matrices a utilizar como un material para la fabricación de sustratos bioabsorbibles, dispositivos médicos o partes de dispositivos médicos, o recubrimientos de los mismos.

El efecto antimicrobiano de los polvos nanocrystalinos es conseguido cuando el sustrato recubierto o impregnado con el polvo nanocrystalino, es puesto en contacto con un alcohol o un electrolito de base acuosa, liberando de este modo los iones metálicos, los átomos, las moléculas o los clusters antimicrobianos.

D. Esterilización

Los materiales bioabsorbibles una vez recubiertos con el recubrimiento o el polvo antimicrobiano de un metal antimicrobiano formado con desorden atómico son preferiblemente esterilizados sin aplicar excesiva energía térmica, lo cual puede templar el desorden atómico, con lo que se reduce o se elimina un efecto antimicrobiano útil. La radicación gamma es preferida para la esterilización por ejemplo de los vendajes, tal como se ha discutido en la publicación internacional WO 95/13704 de Burrell y col..

Los materiales esterilizados deben ser cerrados en envases que eviten la penetración de la luz para evitar la oxidación adicional del recubrimiento antibacteriano. Se prefieren bolsas que se puedan despegar de poliéster. La vida media de los materiales bioabsorbibles, antimicrobianos cerrados de este modo debe ser superior a un año.

E. Uso de Materiales Bioabsorbibles con un Recubrimiento o Polvo Antimicrobiano

Los recubrimientos o polvos antimicrobianos de esta invención son activados por contacto con un alcohol o electrolito de base acuosa. Si el material bioabsorbible se va a utilizar en una aplicación que no proporcione exposición a un electrolito, el material puede ser humedecido con gotas de agua estéril o etanol al 70%, con el fin de activar el recubrimiento para liberar las especies de metal antimicrobiano. En una forma de vendaje, el material bioabsorbible puede ser asegurado en el sitio con una capa oclusiva o semi-oclusiva, tal como una película adhesiva, que mantendrá el vendaje en un entorno húmedo.

F. Ejemplos

Ejemplo 1

Suturas Bioabsorbibles Recubiertas con Plata

1.1 Material Bioabsorbible

Se preparó el recubrimiento con plata nanocrystalina sobre una sutura bioabsorbible. El material bioabsorbible recubierto fue DEXON® II BI-COLOR (ácido poliglicólico Braided con un recubrimiento de policaprolato) fabricado por Sherwood Medical Corp. (St. Louis, MO, USA).

1.2. Condiciones de bombardeo

La capa de recubrimiento en sólo un lado de la sutura bioabsorbible se formó por bombardeo de magnetron bajo las siguientes condiciones:

Objetivo:	99,99% de Ag
Tamaño del Objetivo:	20,3 cm de diámetro
Gas de Trabajo:	96/4 en % en peso de Ar/O ₂
Presión del gas de Trabajo:	40 m Torr
Potencia:	0,11 kW
Temperatura del Sustrato:	20°C
Presión de la Base:	4,0 x 10 ⁻⁶ Torr
Distancia del Ánodo/Cátodo:	100 mm
Tiempo de bombardeo/Espesor de la Película:	16 min/500 nm
Voltaje:	360 V

Con estas condiciones de bombardeo aplicadas al material de sutura en sólo una cara, se consiguió un recubrimiento discontinuo que sólo cubría dos terceras partes de la sutura. El método de recubrimiento dio un potencial de circuito

abierto mayor de 225 mV (en Na_2CO_3 , frente a SCE, como en el Ejemplo 5) y un tamaño de cristal de menos de 20 nm tal como confirmó el ensayo de difracción de rayos X (XRD).

1.3 Ensayo de la Zona de Inhibición

Para establecer que las especies de plata eran liberadas de la sutura bioabsorbible recubierta y para demostrar el efecto antimicrobiano, se llevó a cabo un ensayo de la zona de inhibición. Se colocó agar de Mueller Hinton en placas Petri. Se dejaron secar las placas de agar para secar las superficies antes de ser inoculadas con cultivos de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27317 y *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Inmediatamente después de la inoculación, los segmentos de sutura recubiertos (de una pulgada de longitud) fueron colocados en el centro de la placa. Se incubaron las placas de Petri a 37°C durante 24 horas, y a continuación se midió la zona de inhibición (ZOI). Los resultados mostraron que las ZOIs promedio (muestras por triplicado) fueron de 9,0 mm y de 7,6 mm frente a *pseudomonas aeruginosa* y *Staphylococcus aureus* respectivamente. Estas zonas de inhibición fueron remarcables considerando el diámetro muy pequeño de la sutura (0,38 mm).

1.4 Ensayo de Fuerza de Tensión

Para demostrar que el recubrimiento de plata no inhibió la bioabsorción de la sutura, se llevó a cabo un ensayo de fuerza de tensión. Se cortó la sutura en segmentos de 10 pulgadas de longitud, y se recubrió con plata utilizando las condiciones de bombardeo mencionadas anteriormente. Se colocaron las suturas recubiertas y las no recubiertas en vasos conteniendo suero bovino fetal al 50% (Gibco/BRL, Life Technologies Corp., Notario, Canadá) en solución salina tamponada de fosfato (PBS, pH 7,2). Los vasos se incubaron a 37°C. Se tomaron muestras para ensayar la fuerza de tensión utilizando material de valoración System 1.04 de Instron Series IX automático (velocidad de la muestra: 10,00 pts/seg, velocidad de cabeza: 0,500 in/min, humedad: 50%, temperatura: 73°F) en los días 1, 2 y 4. Se calculó el porcentaje de tensión restante (% = tensión de rotura de la sutura tratada/ tensión de rotura de la sutura no tratada x 100%). Los resultados se muestran en la Tabla 1.

TABLA 1

Tensión restante (%) de las suturas tratadas con suero de PBS-ternero

Muestra	Día 1	Día 2	Día 4
Sutura no recubierta	98,7	96,4	91,8
Sutura recubierta con plata	96,8	93,5	88,2

Debe notarse de la Tabla 1, que los recubrimientos de plata no impiden la bioabsorción del material de sutura, de modo que la tensión restante fue similar tanto a la de la sutura no recubierta como a la de la recubierta con plata.

Ejemplo 2

Vendaje de Heridas de Alginato Bioabsorbible Recubierto con Plata

2.1. Material Bioabsorbible

El vendaje de alginato cálcico-sódico Kaltostat® (ConvaTec, Princeton, NJ, USA) se recubrió con plata nanocris- talina.

2.2 Condiciones de Bombardeo

La capa de recubrimiento en el vendaje de heridas con alginato bioabsorbible se formó por bombardeo de magne- trón bajo las siguientes condiciones:

Objetivo:	99,99% de Ag
Tamaño del Objetivo:	20,3 cm de diámetro
Gas de Trabajo:	96/4 en % en peso de Ar/O ₂
Presión del gas de Trabajo:	40 m Torr
Potencia:	0,10 kW
Temperatura del Sustrato:	20°C
Presión de la Base:	4,0 x 10 ⁻⁶ Torr
Distancia del Ánodo/Cátodo:	100 mm
Tiempo de bombardeo/Espesor de la Película:	30 min/800 nm
Voltaje:	360 V

ES 2 267 746 T3

Debido a la discontinuidad de las fibras en la superficie del vendaje, este recubrimiento representó un recubrimiento discontinuo.

2.3 Ensayo de la Capacidad Antibacteriana

Para demostrar el efecto bactericida del vendaje de alginato recubierto, se llevó a cabo un ensayo de la capacidad para matar bacterias, es decir de la capacidad antibacteriana. Se cortó el vendaje del recubrimiento de alginato en piezas de una pulgada cuadrada. Se inocularon cultivos de toda una noche a partir de colonias de *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27317 en 5 ml de caldo de soja Tryptic (TSB) y se incubaron a 37°C hasta que la suspensión alcanzó una turbidez McFarland de 0,5. Se inocularon 0,5 ml de la suspensión bacteriana en cada pieza del vendaje y se incubaron a 37°C durante 2 horas. Las bacterias supervivientes en el vendaje se recuperaron por vorticeo del vendaje en 4,5 ml de una solución de STS (0,85% de cloruro sódico, 1% de Tween® 20 y 0,4% de tioglicolato sódico). Se enumeraron las bacterias en una solución por conteo de placas y se calculó el log de la reducción. El resultado mostró que el vendaje de alginato recubierto con plata indujo una reducción log de 6,2 en el periodo del ensayo de dos horas, demostrando así, una excelente capacidad antibacteriana del vendaje de alginato recubierto con plata.

2.4 Evidencia de Bioabsorción

Se pesaron antes del ensayo el vendaje Kaltostat recubierto con plata y los controles no recubiertos (tres piezas de una pulgada cuadrada cada una de ellas). A continuación se colocaron los vendajes en placas de Petri conteniendo cada una de ellas 30 ml de suero fetal de bovino (Gibco/BRL, Life Technologies Corp., Notario, Canadá) y se incubaron a 37°C durante tres días. Se secaron los vendajes en un horno a 60°C toda la noche y se pesaron de nuevo. Aunque se pudo observar degradación en las placas, el peso después fue superior al peso antes debido a que los vendajes absorbieron mucho agua y formaron un gel. Por este motivo, se calculó un peso relativo. Los resultados mostraron que los pesos relativos fueron $1,69 \pm 0,18$ y $1,74 \pm 0,12$ para el vendaje Kaltostat de control no recubierto y para el vendaje recubierto con plata respectivamente. La diferencia no fue estadísticamente significativa.

Ejemplo 3

30 Vendaje de Heridas de Alginato Recubierto por las Dos Caras

3.1. Material Bioabsorbible

Se obtuvo tela de alginato cálcico pinchada de Acordis Speciality Fibers Corp. (Coventry, UK).

3.2 Condiciones del Bombardeo

Se bombardeó el vendaje en ambos lados utilizando un proceso de cuatro pasos con dos pasos para cada lado. Se utilizó la unidad Westaim Biomedical TMRC para recubrir el vendaje bajo las siguientes condiciones:

Objetivo:	99,99% de Ag
Tamaño del Objetivo:	15,24 cm x 152,4 cm
Gas de Trabajo:	80/20 en % en peso de Ar/O ₂ -Recubrimiento de la base
	100/0 en % en peso de Ar/O ₂ -Recubrimiento superior
Presión del gas de Trabajo:	40 m Torr
Corriente total:	81 A para el primer y el segundo pase
	17 A para el tercer y cuarto pase
Presión de la Base:	5,0 x 10 ⁻⁵ Torr
Velocidad de la red:	230 mm/min -Recubrimiento de la base
	673 mm/min - Recubrimiento superior
Voltaje:	430 V - Recubrimiento de la base
	300 V - Recubrimiento superior

3.3. Evidencia de Biodegradación

La degradación del vendaje de heridas de alginato recubierto por los dos lados en una solución acuosa dio lugar a un incremento en la viscosidad de dicha solución. El ensayo siguiente monitorizó el incremento de la viscosidad como un indicador de la biodegradación *in vitro*. El vendaje de alginato recubierto de plata y el vendaje de alginato control no recubierto se cortaron en piezas de 2" x 2". Se colocaron cuatro piezas de cada vendaje (16 pulgadas cuadradas en total) en un vaso conteniendo 80 ml de solución salina tamponada con fosfato. Los vasos se incubaron en un incubador por agitación a 37 ± 1°C y a 120 ± 5 rpm durante 48 ± 2 horas. Después de arremolinar de forma vigorosa durante diez segundos, se separaron las soluciones para el análisis de viscosidad. Se utilizó el sistema de medición Z1 DIN con un intervalo de velocidades de entre 0 y 2500 l/s.

Se recogieron treinta puntos de datos a intervalos de 60 segundos. Los resultados se describieron y observaron con un gráfico teniendo la velocidad de agitación en el eje de las x y la viscosidad en el eje de las y. Debido a que la viscosidad de la solución tiende a estabilizarse después de una velocidad de agitación de 1000 l/s, se promediaron tres lecturas de la viscosidad a 1400, 1600 y 1800 l/s para obtener la viscosidad de la solución. Dichos datos mostraron que el vendaje de alginato recubierto con plata generó una viscosidad promedio de 3,1 cP mientras que la del vendaje de alginato control fue de 3,0 cP. Estos resultados sugieren que ambos vendajes tienen una velocidad de degradación muy similar, lo cual indica que el recubrimiento de plata no impactó de forma significativa en la degradación del material de alginato.

Ejemplo 4

Polvo de Quitosan recubierto de Plata

4.1 Material Bioabsorbible

El quitosan es una forma parcialmente desacetilada de la quitina, un polisacárido de origen natural. Puede ser degradado por la lisozima y ser absorbido en el cuerpo. Se han llevado a cabo estudios que han demostrado que acelera la cicatrización de heridas en pequeños animales tales como ratas y perros (Y. Shigemasa y *col.*, *Biotechnology and Genetic Engineering Reviews* 1995; 13: 383-420). El material utilizado para el recubrimiento fue una crema fina coloreada con polvo de quitosan obtenido de ICN Biomedicals Inc. (Aurora, Ohio, USA).

4.2 Condiciones de Bombardeo

El polvo de quitosan fue recubierto por bombardeo de magnetrón bajo las siguientes condiciones:

Objetivo:	99,99% de Ag
Tamaño del Objetivo:	20,3 cm de diámetro
Gas de Trabajo:	80/20 en % en peso de Ar/O ₂
Presión del gas de Trabajo:	30 m Torr
Potencia:	0,2 kW
Temperatura del Sustrato:	20°C
Presión de la Base:	6,0 x 10 ⁻⁶ Torr
Distancia del Ánodo/Cátodo:	100 mm
Tiempo de bombardeo/Espesor de la Película:	10 min/
Voltaje:	409 V

Al igual que el Ejemplo 1, estas condiciones de recubrimiento dieron lugar a un recubrimiento discontinuo de plata, estimado a un espesor de 400 - 500 nm, siendo aplicado sólo por una cara.

4.3 Ensayo de la capacidad Antibacteriana

Este ensayo fue similar al utilizado para el vendaje de Alginato del Ejemplo 2 para demostrar la capacidad bactericida del material. Se mezclaron muestras de polvo de quitosan recubiertas con plata (0,03 g) con 0,3 ml de *Pseudomonas aeruginosa* crecido en TSB (10⁷ células/ml) y se incubaron a 37°C durante 30 minutos o 2 horas). Se detuvo la actividad de la plata por adición de 2,7 ml de una solución de STS. Los números para la supervivencia bacteriana se determinaron utilizando técnicas de conteo de placas estándar. Los resultados mostraron que el polvo de quitosan recubierto con plata redujo el número de bacterias viables hasta niveles indetectables tanto a los 30 minutos como a las 2 horas.

Ejemplo 5

Difracción de rayos-X y Mediciones del Voltaje en Reposo

Se prepararon muestras de los recubrimientos antimicrobianos de la presente invención en sustratos de cristal con el fin de medir los tamaños de los cristales y el voltaje en reposo. Las condiciones de bombardeo se establecen a continuación en la tabla 2. las condiciones fueron similares a las establecidas en los Ejemplos 1 y 2 anteriores, pero utilizaron un contenido variable de oxígeno en el gas de trabajo, tal como se muestra en la tabla 2. También se preparó una comparación del recubrimiento de plata pura (es decir, bombardeo en un 100% de Ar). A continuación se analizaron las películas bombardeadas por difracción de rayos-X para determinar el tamaño del cristal, medido para la plata junto con la línea de la Ag(111), y para estimar el óxido de plata por medición junto con el Ag₂O (111). También se examinaron las películas de forma electromecánica para determinar el voltaje en reposo o el voltaje del circuito abierto (OCP). La última medición se llevó a cabo para confirmar un alto contenido de oxígeno en las películas. Se obtuvo el voltaje de reposo por dos procedimientos, siendo uno de ellos una medición durante 15 minutos en una solución de KOH 0,15 M y siendo el segundo una medición durante 20 minutos en una solución de Na₂CO₃ 0,15 M, siendo ambos frente a un electrodo de calomelanos saturado (SCE). Los resultados se muestran en la Tabla 3.

ES 2 267 746 T3

TABLA 2

Condiciones de Bombardeo para las Muestras

Número de Muestra	Relación de muestra Ar:O ₂	P de la base mTorr	P de Gas mTorr	Corriente [A]	Voltaje [V]	Potencia [kW]	Tiempo [min]	Espesor [nm]
1	100:0	2,3 x 10 ⁻⁶	40±0,5	0,81	345	0,252	10	749
2	96:4	2,7 x 10 ⁻⁶	40±0,4	0,81	400	0,290	10	944
3	94:6	2,5 x 10 ⁻⁶	40±0,3	0,81	410	0,300	10	1120
4	92:8	1,7 x 10 ⁻⁶	40±0,5	0,811	424	0,309	10	1130
5	96:4	3,0 x 10 ⁻⁶	40±0,4	0,320	364	0,107	30	1010

TABLA 3

Voltajes de reposo para Muestras bajo las Condiciones de Bombardeo de la Tabla 2

Número de muestra	Relación de muestra Ar:O ₂	Tamaño del cristal [nm]	OCP [mV] Na ₂ CO ₃ 0,15M	OCP [mV] KOH 0,15 M
1	100:0	123,9	148	-13
2	96:4	15,4	269	141
3	94:6	10,5	265	138
4	92:8	8,2	259	133
5	96:4	Est. 13-20	> + 720	>+650

REIVINDICACIONES

1. Un material bioabsorbible que comprende:

un sustrato bioabsorbible; y

uno o más metales antimicrobianos asociados con el sustrato bioabsorbible, estando el uno o más metales antimicrobianos en una forma cristalina **caracterizada** por un suficiente desorden atómico, tal como el material en contacto con el alcohol o el electrolito con una base de agua, átomos, iones, moléculas, o clusters liberados de al menos un metal antimicrobiano a una concentración suficiente para proporcionar un efecto antimicrobiano localizado, y en donde el uno o más metales antimicrobianos están asociados con el sustrato bioabsorbible de modo que las agrupaciones de partículas del uno o más metales antimicrobianos formados durante la disociación sea de un tamaño que pueda evitar las respuestas inmunes supresoras o los efectos tóxicos, en donde el sustrato bioabsorbible esté en la forma de una microcápsula, un implante, una sutura, una grapa, o un adhesivo, un vendaje, una malla para la reparación de una hernia o un dispositivo prostético.

2. Un material bioabsorbible de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el sustrato bioabsorbible está en la forma de un vendaje de alginato.

3. El material de la reivindicación 1 o 2, en donde el uno o más metales antimicrobianos asociados con el sustrato bioabsorbible estén en la forma de un recubrimiento continuo o discontinuo o un polvo.

4. El material de la reivindicación 1 o 2, en donde el uno o más metales antimicrobianos asociados con el sustrato bioabsorbible están en la forma de un recubrimiento o de un polvo.

5. El material de la reivindicación 3, en donde el uno o más metales antimicrobianos son formados como recubrimientos discontinuos y/o con un contenido de oxígeno suficientemente alto como para que las partículas del uno o más metales antimicrobianos formados durante la disociación tenga un tamaño de menos de $2\ \mu\text{m}$, preferiblemente de menos de $1\ \mu\text{m}$.

6. El material de la reivindicación 3, en donde el uno o más metales antimicrobianos se proporcione en la forma de un recubrimiento, que tenga un espesor de menos de $900\ \text{nm}$, preferiblemente de menos de $500\ \text{nm}$.

7. El material de la reivindicación 3, en donde el uno o más metales antimicrobianos se proporcione en la forma de un polvo, teniendo un tamaño de partícula de menos de $100\ \mu\text{m}$, preferiblemente de menos de $40\ \mu\text{m}$.

8. El material de la reivindicación 3, en donde el uno o más metales antimicrobianos esté en la forma de un recubrimiento o polvo nanocristalino, formado con suficiente desorden atómico para proporcionar una liberación sostenida de átomos, iones, moléculas o clusters del uno o más metales antimicrobianos.

9. El material de la reivindicación 8, en donde el recubrimiento o el polvo nanocristalino tengan un tamaño del cristal de menos de $100\ \text{nm}$.

10. El material de la reivindicación 8, en donde el recubrimiento o el polvo nanocristalino tenga un tamaño de grano de menos de $40\ \text{nm}$.

11. El material de la reivindicación 8, en donde el recubrimiento o el polvo nanocristalino tenga un tamaño de grano de menos de $20\ \text{nm}$.

12. El material de la reivindicación 11, en donde el uno o más metales antimicrobianos esté seleccionado entre el grupo que consiste en Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi, Zn, o aleaciones o compuestos del mismo.

13. El material de la reivindicación 9, en donde al menos uno del uno o más metales antimicrobianos sea Ag o Au, o aleaciones o compuestos del mismo, preferiblemente en donde el metal antimicrobiano sea plata, o una aleación o compuesto del mismo.

14. El material de la reivindicación 12, en donde el recubrimiento o polvo incluye átomos o moléculas de oxígeno absorbidas, atrapadas o reaccionadas.

15. El material de la reivindicación 14, en donde se incorpora suficiente oxígeno en el recubrimiento o polvo de modo que las partículas del uno o más metales antimicrobianos durante la disociación tengan un tamaño de menos de $2\ \mu\text{m}$, preferiblemente de menos de $1\ \mu\text{m}$.

16. El material de la reivindicación 15, en donde el uno o más metales antimicrobianos sea plata, o una aleación o compuesto del mismo, y en donde el recubrimiento o polvo tenga una relación de su temperatura de recristalización respecto a su temperatura de fusión, en grados K ($T_{\text{rec}}/T_{\text{m}}$), de menos de 0,33.

ES 2 267 746 T3

17. El material de la reivindicación 16, en donde la relación es menor de 0,3.

18. El material de la reivindicación 17, en donde la temperatura de recristalización es menor de aproximadamente 140°C.

19. El material de la reivindicación 16, en donde el recubrimiento tiene un voltaje en reposo positivo, cuando se midió frente a un electrodo de calomelanos estándar, en Na₂CO₃ 0,15 M o KOH 0,15 M.

20. El material de la reivindicación 19, en donde el voltaje en reposo positivo es mayor de 225 mV en Na₂CO₃ 0,15 M, preferiblemente mayor de 250 mV en Na₂CO₃ 0,15 M.

21. El material de la reivindicación 19, en donde el sustrato bioabsorbible está formado de un polímero bioabsorbible seleccionado entre:

(a) un poliéster o polilactona seleccionada entre el grupo que comprende polímeros de ácido poliglicólico, glicolida, ácido láctico, lactida, dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídridos, poliesteramidas, polioctoésteres, polifosfacenos, y copolímeros de éstos y polímeros o monómeros relacionados.

(b) proteína, seleccionada entre el grupo que comprende albúmina, fibrina, colágeno, o elastina;

(c) polisacáridos, seleccionados entre el grupo que comprende quitosan, alginatos, o ácido hialurónico; o

(d) polímero biosintético, que comprende polímeros de 3-hidroxibutirato.

22. El material de la reivindicación 19, en donde el sustrato bioabsorbible es un alginato recubierto con un recubrimiento del uno o más metales antimicrobianos o impregnado con un polvo del uno o más metales antimicrobianos.

23. El material de la reivindicación 19, en donde el sustrato bioabsorbible es un polvo de quitosan recubierto con un recubrimiento del uno o más metales antimicrobianos.

24. Un método de preparar un material bioabsorbible que comprende:

proporcionar un sustrato bioabsorbible; y

poner en contacto el sustrato bioabsorbible con uno o más metales antimicrobianos, de modo que el uno o más metales antimicrobianos permanezcan asociados con el sustrato bioabsorbible, estando formados el uno o más metales antimicrobianos por la creación de desorden atómico bajo condiciones de procedimiento que limiten la difusión mediante el retenimiento del desorden atómico del mismo, siendo el desorden atómico suficiente, de modo que el material en contacto con un alcohol o electrolito con una base acuosa, libere átomos, iones, moléculas, o clusters de al menos un metal antimicrobiano a una concentración suficiente para proporcionar un efecto antimicrobiano localizado, y en donde el uno o más metales antimicrobianos esté asociado con el sustrato bioabsorbible de modo que las partículas del uno o más metales antimicrobianos formados durante la disociación tengan un tamaño que evite las respuestas inmunes supresoras o los efectos tóxicos, en donde el sustrato bioabsorbible esté en la forma de una microcápsula, un implante, una sutura, una grapa, o un adhesivo, un vendaje, una malla para la reparación de una hernia, o un dispositivo protético.

25. Un método de acuerdo con la reivindicación 23, en donde el sustrato bioabsorbible esté en la forma de un vendaje de alginato.

26. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el sustrato bioabsorbible esté en contacto con el uno o más metales antimicrobianos por formación de un recubrimiento en el sustrato bioabsorbible, o por incorporación de un polvo en o sobre el sustrato bioabsorbible, y en donde el uno o más metales antimicrobianos asociados con el sustrato bioabsorbible estén formados como un recubrimiento continuo o discontinuo o polvo.

27. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos asociados con el sustrato bioabsorbible están formados como un recubrimiento o un polvo.

28. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está formado como recubrimientos discontinuos y/o con un contenido de oxígeno suficientemente alto de modo que las partículas del uno o más metales antimicrobianos formados durante la disociación tengan un tamaño de menos de 2 µm, preferiblemente menos de 1 µm.

29. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos están formados como un recubrimiento, teniendo un espesor de menos de 900 nm, preferiblemente menos de 500 nm.

30. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está formado como un polvo, teniendo un tamaño de partícula de menos de 100 µm, preferiblemente menos de 40 µm.

31. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está formado como un recubrimiento o polvo nanocrystalino, formado con suficiente desorden atómico para proporcionar una liberación sostenida de átomos, iones, moléculas, o clusters del uno o más metales antimicrobianos.

32. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está formado como un recubrimiento o polvo nanocrystalino teniendo un tamaño del cristal de menos de 100 nm.

33. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está formado como un recubrimiento o polvo nanocrystalino teniendo un tamaño de grano de menos de 40 nm, preferiblemente de menos de 20 nm.

34. El método de la reivindicación 24 o 25, en donde el uno o más metales antimicrobianos está seleccionado entre el grupo que consiste en Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi, y Zn, o aleaciones o compuestos de los mismos.

35. El método de la reivindicación 32, en donde al menos uno de los uno o más metales antimicrobianos es Ag, o Au, o aleaciones o compuestos de los mismos.

36. El método de la reivindicación 30, en donde el metal antimicrobiano es plata, o una aleación o compuesto del mismo.

37. El método de la reivindicación 32, en donde el recubrimiento o polvo del uno o más metales antimicrobianos está formado tanto por

A. una deposición de vapor física seleccionada entre evaporación a vacío, bombardeo, bombardeo de magnetrón, o un chapado iónico, bajo uno o más de las siguientes condiciones:

(a) manteniendo la relación de temperatura del sustrato a recubrir al punto de fusión del uno o más metales antimicrobianos o compuestos metálicos depositados, en grados Kelvin, a menos de 0,5;

(b) manteniendo el ángulo de incidencia del flujo del recubrimiento en la superficie a recubrir a menos de 75°; y

(c) manteniendo presiones ambiente o de gas de trabajo, dependiendo de la técnica de deposición de vapor, de:

(i) mayor que 0,01 mT, si es por rayos de e o por evaporación de arco;

(ii) mayor que 20 mT, si es por dispersión o reacción de gas por evaporación;

(iii) mayor que 75 mT, si es por bombardeo;

(iv) mayor que 10 mT, si es por bombardeo de magnetrón; o

(v) mayor que 200 mT, si es por chapado iónico;

o

B. por formación del material antimicrobiano como un material compuesto conteniendo el uno o más metales antimicrobianos por deposición co-secuencial o reactiva por deposición de vapor, un metal antimicrobiano en una matriz cristalina con átomos o moléculas de un material diferente del metal antimicrobiano, creando los átomos o moléculas del material diferente desorden atómico en la matriz;

o

C. trabajando en frío un material antimicrobiano conteniendo el uno o más metales antimicrobianos a una temperatura por debajo de la temperatura de recristalización para que el material retenga el desorden atómico, en donde el metal antimicrobiano está en la forma de un polvo.

38. El método de la reivindicación 37, en donde el metal antimicrobiano está formado como un recubrimiento bajo las condiciones establecidas en la etapa A y/o B, e incluye átomos o moléculas de oxígeno absorbidas, atrapadas, o reaccionadas las cuales están incluidas en la atmósfera del gas de trabajo durante la deposición, de modo que dicho recubrimiento esté formado o bien directamente en el sustrato bioabsorbible, o como un recubrimiento que es convertido en un polvo.

39. El método de la reivindicación 38, en donde una relación del gas de trabajo respecto oxígeno es de aproximadamente 96:4 o menos.

ES 2 267 746 T3

40. El método de la reivindicación 38, en donde se incorpora suficiente oxígeno en el recubrimiento o polvo de modo que las partículas de uno o más metales antimicrobianos durante la disociación tienen un tamaño de menos de 2 μm , preferiblemente de menos de 1 μm .

41. El método de la reivindicación 38, en donde el uno o más metales antimicrobianos es plata, o una aleación o un compuesto de la misma, y en donde el recubrimiento o polvo tiene una relación de su temperatura de recristalización a su temperatura de fusión, en grados K ($T_{\text{rec}}/T_{\text{m}}$), o menor de 0,33.

42. El método de la reivindicación 37, en donde la relación es menor de 0,3.

43. El método de la reivindicación 38, en donde la temperatura de recristalización es menos de aproximadamente 140°C.

44. El método de la reivindicación 41, en donde el recubrimiento tiene un voltaje en reposo positivo, cuando se mide frente a un electrodo de calomelanos estándar, en Na_2CO_3 0,15 M o KOH 0,15 M.

45. El método de la reivindicación 42, en donde el voltaje en reposo positivo es mayor de 225 mV en Na_2CO_3 0,15 M, preferiblemente mayor de 250 mV en Na_2CO_3 0,15 M.

46. El método de la reivindicación 42, en donde el sustrato bioabsorbible está formado a partir de un polímero bioabsorbible seleccionado entre:

(a) un poliéster o polilactona seleccionada entre el grupo que comprende polímeros de ácido poliglicólico, glicolida, ácido láctico, lactida, dioxanona, carbonato de trimetileno, polianhídridos, poliesteramidas, poliortoésteres, polifosfacenos, y copolímeros de los mismos y polímeros o monómeros relacionados;

(b) proteína, seleccionada entre el grupo que comprende albúmina, fibrina, colágeno, o elastina;

(c) polisacárido, seleccionado entre el grupo que comprende quitosan, alginatos, o ácido hialurónico; o

(d) polímero biosintético, que comprende polímeros de 3-hidroxibutirato.

47. El método de la reivindicación 44, en donde el sustrato bioabsorbible es un vendaje de alginato recubierto con un recubrimiento de uno o más metales antimicrobianos o impregnado con un polvo del uno o más metales antimicrobianos.

48. El material de la reivindicación 44, en donde el sustrato bioabsorbible es un polvo de quitosan recubierto con un recubrimiento del uno o más metales antimicrobianos.