



ГОСУДАРСТВЕННОЕ ПАТЕНТНОЕ
ВЕДОМСТВО

(12) **Описание изобретения**
К ПАТЕНТУ

(21) 96000381

(22) 19.05.93

(31) 07/885/758; 08/057.968

(32) 19.05.92:07.05.93

(33) US; US

(46) 30.08.99, Бюл.№2 (14)

(86) PCT/CA 93/00201 (19.05.93)

(72) Роберт Эдвард Барреля (СА), Лэрри Р.Моррис (СА)

(71) (73) Вейстейм Текнолоджиз Инк. (СА)

(56) GB A 2073024, 14.10.81. EP A 0415206, 06.03.91.

(54) МОДИФИЦИРОВАННЫЙ МАТЕРИАЛ, МОДИФИЦИРОВАННЫЙ АНТИМИКРОБНЫЙ МАТЕРИАЛ, СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ МОДИФИЦИРОВАННОГО МАТЕРИАЛА, СПОСОБ ФОРМИРОВАНИЯ АНТИМИКРОБНОГО ПОКРЫТИЯ НА УСТРОЙСТВЕ И МЕДИЦИНСКОЕ УСТРОЙСТВО, КОТОРОЕ ПРЕДПОЛАГАЕТСЯ ИСПОЛЬЗОВАТЬ В КОНТАКТЕ С ЭЛЕКТРОЛИТОМ НА ОСНОВЕ СПИРТА ИЛИ ВОДЫ, ИМЕЮЩЕЕ НА СВОЕЙ ПОВЕРХНОСТИ АНТИМИКРОБНОЕ ПОКРЫТИЕ

(57) Предлагается антимикробное покрытие и способ его нанесения на медицинские устройства. Покрытия получают нанесением биосовместимого металла методами осаждения из паровой фазы с целью создания атомной неупорядоченности в покрытии, так что становится возможным длительное выделение ионов металла в количестве, достаточном для того, чтобы вызывать антимикробное воздействие. Предпочтительными условиями осаждения для создания атомной неупорядоченности являются более низкая, чем обычно, температура подложки и либо большее, чем обычно, давление рабочего газа, либо меньший, чем обычно, угол потока вещества. Предлагаются также антимикробные порошки, получаемые механической обработкой. Изобретение может быть использовано для других покрытий металлов и порошков металлов, получаемых аналогичным образом, с целью повышения их растворимости. 5 с. и 91 з.п.ф-лы. 7 табл.

Настоящее изобретение относится к способам модификации материалов, таких как покрытия или порошки металла, которая обеспечивает выделение с повышенной интенсивностью частиц указанного металла в течение длительного периода времени. В частности, изобретение относится к способам формирования антимикробных покрытий или порошков биосовместимого металла, которые обеспечивают постоянное выделение частиц металла при контакте с жидкостями и тканями организма.

Предпосылки изобретения

Необходимость разработки эффективного антимикробного покрытия очевидна для медиков. Врачи и хирурги, использующие медицинские устройства и приспособления, начиная с применяемых в ортопедии стержней, металлических пластин и протезов и кончая повязками, накладываемыми на раны, и мочевыми катетерами, должны постоянно принимать меры против попадания инфекции.

Недорогое антимикробное покрытие могло бы также найти применение в медицинских устройствах, используемых в изделиях для ухода за здоровьем и в целях личной гигиены, а также в биомедицинском и биотехнологическом лабораторном оборудовании. Термин "медицинское устройство" в описании и формуле настоящего изобретения и охватывает все указанные изделия.

Антимикробное действие металлов, таких как Ag, Au, Pt, Pd, Ir (т.е. благородных металлов), Cu, Sn, Sb, Bi и Zn известно (см. H.E. Morton, *Pseudomonas in Disinfection, Sterilisation and Preservation*, ed. S.S. Block, Lea and Febiger 1977 и N. Grier, *Silver and Its Compounds in Disinfection, Sterilisation and Preservation*, ed S.S. Block, Lea and Febiger, 1977). Из металлов, обладающих антимикробной активностью, наиболее известным является, видимо, серебро, поскольку оно обладает необычайно высокой биоактивностью при низких концентрациях. Это явление получило название олигодинамического действия. В современной медицинской практике для предотвращения и лечения микробных инфекций используют растворимые неорганические и органические соли серебра. Хотя указанные соединения эффективны в виде растворимых солей, они не обеспечивают продолжительной защиты, т.к. происходит их потеря вследствие вымывания или комплексообразования свободных ионов серебра. Для решения этой проблемы указанные соединения необходимо возобновлять через небольшие промежутки времени.

Повторное применение не всегда является практически осуществимым, особенно в тех случаях, когда применяются постоянные или имплантированные медицинские устройства.

Делались попытки обеспечить медленное высвобождение ионов серебра при лечении путем получения серебросодержащих комплексных соединений, обладающих низкой растворимостью. Например, в Патенте США 2785153 с этой целью описывается белок содержащий коллоидное серебро. Из указанных соединений обычно готовят кремы. Они не получили широкого применения в медицине, т.е. обладают ограниченной эффективностью. Интенсивность выделения серебра является очень низкой. Более того, покрытие указанных материалов имеют ограниченное применение вследствие проблем, связанных с адгезией, абразивной стойкостью и сроком годности при хранении.

В антимикробных целях было предложено использовать металлические покрытия из серебра, (см., например, публикации Deitsh et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 1983, Vol. 23 (3), pp. 356-359 и Mackeen et al., *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 1987, Vol. 31(1), pp. 93-99.) Однако общепризнанно, что подобные покрытия сам по себе не обеспечивают необходимого уровня эффективности, поскольку диффузия ионов серебра из поверхности металла является ничтожной.

Покрытия металлического серебра производятся компанией "8pire Corporation (США) под торговым названием SPI-ARGENT. Покрытие наносят методом ионно-лучевого осаждения. С помощью теста по величине области угнетения показано, что стойкое по отношению к инфекциям покрытие не вымывается в водных растворах подтверждая тем самым мнение, что покрытия металлического серебра не выделяют ионы серебра в достаточном для антимикробного воздействия количестве.

Потерпев неудачу при попытках добиться от покрытий серебра требуемой антимикробной эффективности, другие исследователи опробовали новые активационные процессы. Одной из таких методик является электрическая активация серебряных имплантантов (см. Marino et al., *Journal of Biological Physics*, 1984, Vol. 12, p. 93-98). Однако электрическая стимуляция металлического серебра не всегда осуществима на

практике, в частности, у способных передвигаться пациентов. Попытки преодолеть эту проблему включают генерирование *in situ* электрических токов за счет гальванического действия. На устройство в виде тонких пленок наносят полосы или слои различных металлов. Если два металла, контактирующих друг с другом, помещают в проводящую электрический ток жидкость, то образуется гальваническая ячейка. Один металлический слой служит анодом, который растворяется в электролите. Второй металл играет роль катода, который запускает электрохимическую ячейку. Например, в случае чередующихся слоев Cu и Ag, медь является анодом, выделяя ионы Cu в электролит. Серебро, как более благородный из двух металлов, служит катодом, который не ионизируется и не переходит в раствор в большом количестве. Пример подобного устройства приведен в Патенте США 4886505 (заявители – Хейнес и др.), опубликованном 12 декабря 1989. В патенте описываются покрытия двух или большего количества различных металлов, нанесенные распылением, при этом к одному из металлов прикреплен выключатель, при замыкании которого начинается выделение ионов металла.

Предварительно проделанная работа показывает, что пленку, состоящую из чередующихся слоев различных металлов, таких как серебро и медь, можно заставить растворяться в том случае, если поверхность вначале протравлена. В этом случае в процессе травления образуется сильно текстурированная поверхность (см. M. Tapediga and F. Okugama, J. Vac. Sci. Technol., 5, 1986, pp. 2369-2372). Однако процесс создания подобных многослойных пленок требует много времени и является дорогостоящим.

Электрическая активация металлических покрытий не привела к приемлемому решению проблемы. Следует отметить, что гальваническое действие возможно лишь в том случае, если имеется электролит и если существует связь между двумя металлами в виде гальванической пары. Поскольку гальваническая коррозия происходит лишь на границе двух металлов, то электрический контакт не является долговременным. Таким образом, выделение ионов металла в течение длительного периода времени является маловероятным. Кроме того, трудно добиться гальванического действия для выделения такого металла как серебро. Как указано ранее, ионами металлов, обладающих наибольшим антимикробным воздействием, являются благородные металлы, такие как Ag, Au, Pt и Pd). Существует лишь несколько металлов, более благородных, чем указанные металлы, которые могли бы служить в качестве материалов катода для стимулирования выделения с анода таких благородных металлов, как серебро.

Другой подход к активации поверхности металлического серебра заключается в использовании тепла или химических реагентов. В Патентах США (заявители – Скейлз и др.), опубликованных, соответственно, 16 октября 1984 и 7 октября 1986, описываются способы активации покрытий из серебра на эндопротезах, с целью сделать их биоразлагаемыми, путем нагревания до температуры выше 180°C или обработкой перекисью водорода. Подобные обработки ограничены материалом подложек и устройствами, которые могут быть покрыты и активированы указанным способом. Таким образом, сохраняется потребность в эффективном и недорогом антимикробном материале, обладающем следующими свойствами:

- длительно выделять антимикробный агент на терапевтически активном уровне,
- быть применимым для широкого круга устройств и материалов,
- обладать приемлемым сроком годности при хранении,
- проявлять низкую токсичность по отношению к млекопитающим.

Покрытия металлов обычно получают в виде тонких пленок вакуумными методами, такими как напыление. Тонкие пленки металлов, сплавов, полупроводников и керамик широко используются в производстве электронных компонентов. Эти и подобные конечные изделия требуют, чтобы сформированные пленки обладали плотной, кристаллической структурой с минимальным уровнем дефектов. Пленки после осаждения отжигают, с целью облегчения роста зерен и рекристаллизации и получения устойчивых характеристик покрытий. Методам осаждения пленок металлов посвящены обзоры R.F. Bunshah et al., «Deposition Technologies for Films and Coatings», Noyes Publications N.E., 1982 и T.A. Thornfon, "Influence of Apparatus Geometry and Deposition Conditions on the Structure and Topology of Thick Sputtered Coatings", J. Vac. Sci. Technol., 1974, Vol. 11(4), pp. 666-670.

В Патенте США 4325776 (заявитель - Менцель), опубликованном 20 апреля 1982, описывается получение шероховатых и монокристаллических пленок определенных металлов для использования в интегральных схемах. Пленку металла получают осаждением на холодную подложку (ниже минус 90°C), так что образуется слой металла в аморфной фазе. Затем слой металла отпускают, нагревая подложку приблизительно до комнатной температуры. Указывается, что конечный продукт имеет зерна с большим диаметром и высокую гомогенность, что позволяет получить более высокие плотности тока и сократить количество отказов, вызванных электромиграцией.

Краткое описание изобретения.

Заявители разработали антимикробное металлическое покрытие. В противоположность бытующему мнению они обнаружили, что можно сформировать металлическое покрытие из металла, обладающего антимикробными свойствами, путем создания неупорядоченности атомов в веществе при испарении в вакууме в условиях, ограничивающих диффузию, т.е. при условиях, в которых неупорядоченность атомов "замораживается". Было показано, что антимикробные покрытия, полученные указанным способом, обеспечивают длительное выделение антимикробных частиц в раствор для получения антимикробного эффекта.

Указанное открытие, связывающее "атомную неупорядоченность" с повышенной растворимостью, имеет широкое применение. Заявителями показано, что создание атомной неупорядоченности для обеспечения растворимости можно осуществить и для других форм вещества, таких как порошки металлов. Применение изобретения выходит за рамки антимикробных металлов и охватывает любой металл, металлический сплав или металлическое соединение, в том числе полупроводники и керамические материалы, из которого необходимо в течение длительного времени выделять в раствор частицы металла. Наконец, вещества, обладающие повышенным или контролируемым растворением, находят применение в датчиках, переключателях, предохранителях, электродах и гальванических элементах.

Термин "атомная неупорядоченность" в контексте настоящего изобретения обозначает присутствие в больших концентрациях точечных дефектов в кристаллической решетке, вакансий, линейных дефектов, таких как дислокации, междоузельных атомов, аморфных участков, границ зерен и субзерен и т.п. по сравнению с кристаллическим состоянием с нормальным порядком. Атомная неупорядоченность приводит к нерегулярностям в топографии поверхности и структурным неоднородностям на нанометровом уровне.

Термин "кристаллическое состояние с нормальным порядком" используется в настоящем изобретении для описания кристаллической структуры, которая присуща объемным образцам металлов, сплавам или соединениям, полученным отливкой, сваркой или ковкой. Подобные материалы обладают очень низкой концентрацией таких атомных дефектов как вакансии, границы зерен и дислокации.

Термин "диффузия" в контексте настоящего изобретения означает диффузию атомов и/или молекул на поверхности или в кристаллической решетке формируемого материала.

Термин "металл" или "металлы" здесь означает один или несколько металлов как в виде особо чистых металлов, сплавов или соединений, таких как оксиды, нитриды, бориды, сульфиды, галогениды или гидриды.

В изобретении в широком смысле заявляется способ формирования модифицированного материала, содержащего один или два металла. Способ заключается в создании атомной неупорядоченности в материале в условиях, которые ограничивают диффузию, так что в материале сохраняется достаточная атомная неупорядоченность, обеспечивающая его способностью выделять в раствор, предпочтительно в течение длительного времени, атомы, ионы, молекулы или кластеры по крайней мере одного металла. Кластеры, как известно, представляют собой небольшие группы металлов, ионов и т.п., как это описано в публикации R.P. Andres et al., «Research Opportunities on Cluster and Cluster Assembled Materials», J. Mater. Res., 1989, 701. 4 (3), p. 704.

Конкретные предпочтительные способы осуществления изобретения показывают, что атомная неупорядоченность может быть создана в порошках металлов или металлической фольге при холодной обработке, а также в покрытиях металлов, нанесенных методами осаждения из паровой фазы при низкой температуре подложки.

В изобретении в широком смысле заявляется также модифицированный материал, включающий один или большее количество металлов в форме, которая отличается достаточно высокой атомной неупорядоченностью, так что указанный материал в контакте с растворителем, способным растворять этот материал, выделяет с повышенной интенсивностью, по сравнению с кристаллическим состоянием с нормальной упорядоченностью, преимущественно в течение длительного времени, атомы, ионы, молекулы или кластеры, содержащие по крайней мере один металл.

В предпочтительном способе осуществления изобретения модифицированный материал представляет собой металлический порошок, прошедший холодную механическую обработку или прессование, с целью создания или сохранения атомной неупорядоченности.

Термин "металлический порошок" в контексте настоящего изобретения обозначает частицы металла с широким интервалом размеров частиц, начиная от нанокристаллических порошков и кончая чешуйками металла.

Термин "холодная обработка" в данном описании указывает на то, что материал подвергают такой механической обработке, как помол, дробление,ковка, растирание в ступке или прессование при температуре ниже температуры рекристаллизации указанного материала. Это обеспечивает сохранение атомной неупорядоченности в материале, вызванной обработкой.

В другом предпочтительном способе осуществления изобретения модифицированный материал является покрытием металла, нанесенным на подложку методами осаждения из паровой фазы, такими как вакуумное испарение, распыление, магнетронное распыление или ионное осаждение. Материал получают в условиях, ограничивающих диффузию в

процессе осаждения и следующих за осаждением отжига и перекристаллизации. Условия нанесения, преимущественно используемые для формирования в покрытиях атомной неупорядоченности, выходят за рамки условий, используемых для получения бездефектных, плотных, гладких пленок. Эти стандартные режимы хорошо известны (см., например, ранее у R.F. Bunshan et al.). Нанесение преимущественно проводят при низких температурах, так что отношение температуры подложки к температуре плавления осаждаемого металла или соединения металла (T/T_m) поддерживают на уровне приблизительно менее 0,5, предпочтительно на уровне, приблизительно менее 0,35 и наиболее предпочтительно на уровне приблизительно менее 0,30. В указанном отношении температуры приведены в градусах Кельвина. Предпочтительное значение отношения будет изменяться от металла к металлу и расти с увеличением содержания легирующего элемента или примеси. Другие предпочтительные условия осаждения, позволяющие создавать атомную неупорядоченность, включают более высокое или более низкое, по сравнению с обычным, давление рабочего (или из окружающей среды) газа, меньший, чем обычно угол направления потока вещества по отношению к подложке и больший, по сравнению с обычным, поток вещества, из которого образуется покрытие.

Температура осаждения или холодная обработка не должны быть настолько низкими, чтобы могли в достаточной степени происходить отжиг и рекристаллизация, после того как материал помещают в условия с комнатной температурой или температурой, при которой изделие используется (например, температура тела для антимикробных материалов). Если разница между температурой осаждения и температурой использования (ΔT) слишком велика, то происходит отжиг, который устраняет атомную неупорядоченность. Указанная величина ΔT будет меняться от металла к металлу и в зависимости от используемого метода осаждения. Например, в случае серебра температура подложки во время физического осаждения из паровой фазы преимущественно составляет от минус 20 до 200°C.

Нормальное давление рабочего газа, обычно необходимое для нанесения плотных, гладких, бездефектных пленок металлов, будет изменяться в зависимости от используемого при нанесении метода физического осаждения из паровой фазы. В общем случае для распыления нормального рабочего давления газа составляет менее 10 Па (75 мТорр), для магнетронного распыления менее 1,0 Па (10 мТорр) и для ионного осаждения - менее 30 Па (200 мТорр). Нормальное давление газа для вакуумных способов нанесения меняется в следующих пределах: для электронно-лучевого и дугового испарения - от 0,0001 Па (0,001 мТорр) до 0,001 Па (0,01 мТорр); для испарения с газовым рассеянием (осаждения под давлением) и реактивного дугового испарения - до 30 Па (200 мТорр), но обычно менее 3 Па (20 мТорр). Таким образом, в соответствии со способом по настоящему изобретению, помимо использования, с целью формирования атомной неупорядоченности, низкой температуры подложки, для увеличения степени атомной неупорядоченности в покрытии можно использовать рабочее давление, величина которого превосходит обычно используемое давление в указанных методах нанесения.

Еще одним обнаруженным условием, которое оказывает влияние на степень атомной неупорядоченности в покрытии по настоящему изобретению, является угол, под которым поток вещества направляется на подложку во время осаждения. Обычно для получения плотных, гладких покрытий величину этого угла поддерживают на уровне $90^\circ \pm 15^\circ$. В соответствии с настоящим изобретением, помимо использования низкой

температуры подложки во время нанесения, с целью достижения атомной неупорядоченности в покрытии, можно использовать углы, меньшие чем 75° .

Наконец, еще одним параметром, который оказывает воздействие на уровень атомной неупорядоченности, является поток атомов на покрываемую поверхность. При высоких скоростях нанесения растет тенденция к возрастанию атомной неупорядоченности, однако при высоких скоростях осаждения растет и температура покрытия. Таким образом, существует оптимальная скорость осаждения, которая зависит от метода нанесения, материала покрытия и параметров процесса.

Для получения антимикробного материала в виде покрытия или порошка используют металлы, которые обладают антимикробным воздействием, однако являются биосовместимыми (нетоксичными при использовании). Предпочтительными металлами являются Ag, Au, Pt, Pd (т.е. благородные металлы), Sn, Cu, Sb, Bi и Zn, соединения этих металлов или сплавы, содержащие один или несколько указанных металлов. Указанные металлы далее называются "антимикробными металлами". Наиболее предпочтительным является серебро или его сплавы и соединения. Антимикробные материалы по настоящему изобретению преимущественно получают в форме с достаточной атомной неупорядоченностью, так что при контакте со спиртовым или водным электролитом они на длительной основе выделяют атомы, ионы, молекулы или кластеры. Термин "выделяют на длительной основе" используется здесь, чтобы провести различие, с одной стороны, между выделением из объемного металла, который высвобождает ионы металла и т.п. с интенсивностью и с концентрациями, которые слишком низки для достижения антимикробного воздействия и, с другой стороны, выделением из высоко растворимых солей, таких как нитрат серебра, которые выделяют ионы серебра при контакте со спиртовым или водным электролитом практически мгновенно. В отличие от них антимикробные материалы по настоящему изобретению в течение достаточно длительного периода времени выделяют атомы, ионы, молекулы или кластеры антимикробного металла с интенсивностью и концентрациями, достаточными для достижения антимикробного воздействия.

Термин "антимикробное воздействие" означает в контексте настоящего изобретения, что атомы, ионы, молекулы или кластеры антимикробного металла выделяются в электролит, с которым контактирует материал, в концентрациях, необходимых и достаточных для подавления роста бактерий в области, примыкающей к указанному материалу. Наиболее типичным способом оценки антимикробного воздействия является измерение областей угнетения, образующихся, если поместить материал на газон со слоем бактерий. Относительно небольшие размеры области угнетения (например, менее 1 мм) указывают на малоэффективное антимикробное воздействие, в то время как большие размеры области угнетения (например, более 5 мм) свидетельствуют о полезном антимикробном воздействии. Одна из методик теста по величине области угнетения приведена в прилагаемых далее Примерах.

Изобретение распространяется на устройства, такие как медицинские устройства, которые изготовлены из антимикробных порошков или покрытий, включают, содержат их или покрыты антимикробными порошками или пленками. Антимикробное покрытие может быть нанесено методом осаждения из паровой фазы непосредственно на указанное медицинское устройство, такое как катетер, шовный материал, протез, ожоговая повязка и т.п. Между устройством и антимикробным покрытием может быть нанесен слой, улучшающий адгезию, такой как тантал. Адгезию можно также улучшить известными из

данной области техники способами, например, травлением подложки или формированием переходной области между подложкой и покрытием с помощью одновременного осаждения и испарения. Антимикробные порошки можно вводить в состав кремов, полимеров, керамики, красок, или других матриц, с помощью методов, хорошо известных из области техники.

Другой имеющий широкое назначение аспект настоящего изобретения заключается в том, что модифицированный материал получают в виде композиционных металлических покрытий, характеризующихся атомной неупорядоченностью. В данном случае покрытие одного или большего количества металлов или соединений металлов, которые должны выделяться в раствор, представляют собой матрицу, содержащую атомы или молекулы различных материалов. Присутствие различных атомов или молекул приводит к появлению в матрице металла атомной неупорядоченности, например, вследствие различия в размере атомов. Различными атомами или молекулами может быть атомы или молекулы одного или большего количества других металлов, металлических сплавов или соединений металлов, которые осаждаются совместно или последовательно с первым металлом или металлами, которые должны выделяться. В другом способе различные атомы или молекулы могут быть абсорбированы или захвачены из рабочего газа во время реактивного осаждения из паровой фазы. Степень атомной неупорядоченности, а следовательно и растворимости, которая достигается при включении различных атомов или молекул меняется в зависимости от используемых материалов. Для сохранения или увеличения атомной неупорядоченности композиционного материала, помимо включения различных атомов или молекул, можно применять один из указанных выше режимов осаждения из паровой фазы, а именно: низкую температуру подложки, высокое давление рабочего газа, малые углы и высокие скорости потока вещества. Предпочтительные композиционные материалы для антимикробного применения получают путем включения в рабочую газовую атмосферу при осаждении антимикробного металла атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу или галогены. Указанные атомы или молекулы включаются в покрытие как за счет абсорбции, так и за счет улавливания пленкой или же вследствие взаимодействия с осаждаемым металлом. Оба указанных механизма, протекающих в процессе осаждения, далее называют "реактивным осаждением". Газы, содержащие указанные элементы, например, кислород, водород и пары воды, могут подаваться непрерывно или порциями при последовательном осаждении. Антимикробные композиционные материалы получают также путем совместного или последовательного нанесения антимикробного металла с одним или большим количеством биосовместимых металлов, выбранных из Ta, Ti, Nb, Zn, Y, Hf, Mo, Si и Al. В другом способе композиционные материалы могут быть получены совместным последовательным или реактивным осаждением одного или большего количества антимикробных металлов в виде оксидов, карбидов, нитридов, боридов, сульфидов или галогенидов указанных металлов и/или оксидов, карбидов, нитридов, боридов, сульфидов или галогенидов инертных металлов. Наиболее предпочтительные композиты включают как индивидуальные оксиды серебра и/или золота, так и сочетание с одним или большим количеством оксидов тантала, титана, цинка или ниобия.

Описание предпочтительных способов осуществления изобретения

Как уже указывалось ранее, настоящее изобретение может использоваться не только для получения антимикробных материалов. Однако в описании настоящего изобретения приводятся антимикробные металлы, которые поясняют полезность и других металлов,

сплавов металлов и соединений металлов. Предпочтительными металлами являются Al и Si, а также металлические элементы из следующих групп Периодической таблицы элементов: IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, IB, IIB, IIA, IVA и VA (за исключением As) в 4, 5 и 6 периодах (см. Периодическую таблицу элементов, опубликованную в Merck Index 10 th Ed., 1983, Merck and Co., Inc., Равэй штат Нью-Джерси). Различные металлы обладают разной растворимостью. Однако создание и сохранение атомной неупорядоченности в соответствии с настоящим изобретением приводит к повышению растворимости (выделения) металла в виде ионов, атомов, молекул или кластеров в подходящий растворитель, в частности, растворитель для данного материала, обычно полярный растворитель, по сравнению с растворимостью материала в его нормальном кристаллическом состоянии.

Медицинские устройства, изготовленные из антимикробного материала по настоящему изобретению, включающие его или покрытие антимикробным материалом по настоящему изобретению обычно вступают в контакт с электролитом на основе спирта или воды, включающем содержащиеся в организме жидкости (например, кровь, моча или слюна) или ткани организма (например, кожу, мышцы или кость) в течение любого периода времени, в течение которого возможен рост микроорганизмов на поверхности устройства. Термин "электролит на основе спирта или воды" включает также гели на основе спирта или воды. В большинстве случаев устройства являются медицинскими устройствами, такими как катетеры, протезы, трахеальные трубки, ортопедические стержни, насосы для подачи инсулина, швы на раны, дренажи, повязки, анастомозы, соединительные части протезов, выводы кардиостимуляторов, иглы, хирургические инструменты, зубные протезы, трубки аппарата искусственного дыхания и т.п. Однако следует понимать, что изобретение не ограничивается указанными устройствами и может включать и другие товары, полезные для ухода за здоровьем, такие как стерильные упаковки, одежда и средства личной гигиены, такие как пеленки; санитарные пакеты и биомедицинское и биотехнологическое лабораторное оборудование, такое как столы, камеры, покрытия стен и т.п. Термин "медицинское устройство", используемый в описании и формуле настоящего изобретения, распространяется на все подобные устройства.

Устройство может быть изготовлено из любого подходящего материала, например, металла, в том числе стали, алюминия или его сплавов, латекса, нейлона, кремнийорганических соединений, полиэфиров, стекла, керамики, бумаги, ткани и из других пластиков и эластомеров. Для использования в качестве встраиваемого внутрь устройства такое устройство должно изготавливаться из биоинертного материала. Устройства могут принимать любую форму, определяемую его назначением, начиная от плоских листов и кончая дисками, стержнями и полыми трубками. Устройство может быть гибким или жестким, что опять же зависит от его предполагаемого использования.

Антимикробные покрытия

Антимикробное покрытие в соответствии с настоящим изобретением наносится в виде тонкой пленки металла на одну или большее количество поверхностей медицинского устройства методами осаждения из паровой фазы. Во всех методах физического осаждения и паровой фазы, которые хорошо известны из области техники, осаждение металла на поверхность подложки осуществляют из паров, обычно атом за атомом. Эти методы включают вакуумное и дуговое испарение, распыление, магнетронное распыление и ионное осаждение. Осаждение проводят таким образом, чтобы сформировать атомную

неупорядоченность в покрытиях, как это уже обсуждалось ранее. Полезны любые режимы нанесения, способствующие формированию атомной неупорядоченности. Этих режимов обычно стараются избегать при осаждении тонких пленок, если целью осаждения является создание бездефектных, гладких и плотных пленок (см., например, ранее у J.A. Thornfon). Несмотря на то, что эти режимы были изучены в данной области техники, они не были до настоящего времени увязаны с повышенной растворимостью полученных таким способом покрытий.

Предпочтительными условиями, которые используют для создания атомной неупорядоченности в процессе осаждения, являются:

- низкая температура подложки, т.е. поддержание такой температуры покрываемой поверхности, что отношение температуры подложки к температуре плавления осаждаемого металла (в градусах Кельвина) составляет приблизительно менее 0,5, предпочтительно приблизительно менее 0,35 и наиболее предпочтительно приблизительно менее 0,30; и по выбору одно или оба следующих условия:

- более высокое, по сравнению с обычным, давление рабочего (или из окружающей среды) газа, т.е. для вакуумного испарения: электронно-лучевого или дугового испарения - более 0,001 Па (0,01 мТорр), для испарения с газовым рассеянием (осаждения под давлением) или реактивного дугового испарения - более 3 Па (20 мТорр), для распыления: более 10 Па (75 мТорр), для магнетронного распыления: приблизительно более 1,0 Па (10 мТорр), и для ионного осаждения: приблизительно более 30 Па (200 мТорр), и

- поддержание угла, под которым поток вещества направляется на покрываемую подложку, на уровне приблизительно менее 75°, предпочтительно приблизительно менее 30°.

Металлы, используемые для получения покрытия, являются металлами, которые обладают антимикробным воздействием. Для большинства медицинских применений металл должен также быть биосовместимым. Предпочтительные металлы включают благородные металлы Ag, Au, Pt, Pd и Ir, а также такие как Sn, Cu, Sb, Bi и Zn или сплавы или соединения этих и других металлов. Наиболее предпочтительными являются Ag или Au или сплавы или соединения одного или большего количества указанных металлов.

Покрытия получают и виде тонкой пленки по крайней мере на части поверхности медицинского устройства. Пленка имеет толщину, которая не превышает той, которая необходима для обеспечения выделения на длительной основе ионов металла в течение приемлемого периода времени. В связи с этим толщина может изменяться в зависимости от конкретного металла в покрытии (что определяется растворимостью и абразивной устойчивостью) и степенью атомной неупорядоченности (а следовательно, растворимостью) покрытия. Толщина должна быть достаточно небольшой, так чтобы не вступать в противоречие с допусками на размеры или требованиями гибкости устройства в соответствии с его назначением. Обычно толщины менее 1 микрона являются достаточными для обеспечения длительной антимикробной активности. Повышенные толщины могут использоваться в зависимости от степени выделения ионов металла, необходимой в течение определенного периода времени. Получение покрытий с толщинами более 10 микрон значительно дороже и обычно не требуется.

Антимикробное воздействие покрытия достигается в том случае, если устройство вступает в контакт с электролитом на основе спирта или воды, таким как содержащиеся в организме жидкости или ткани организма, и при этом выделяются ионы металла, атомы, молекулы или кластеры. Концентрация металла, необходимая для того, чтобы вызвать

антимикробное воздействие, меняется от металла к металлу. В общем случае антимикробный эффект достигается в содержащихся в организме жидкостях, таких как плазма, сыворотка или моча, при концентрациях приблизительно менее 0,5-1,5 мкг/мл. Способность выделять на длительной основе атомы металла, ионы, молекулы или кластеры из покрытия зависит от ряда факторов, в том числе таких характеристик, как состав, структура, растворимость и толщина, а также от природы среды, в которой используется устройство. По мере подрастания атомной неупорядоченности количество ионов металла, выделяемых в единицу времени, также возрастает. Например, пленка металлического серебра, осажденная магнетронным распылением при значении $T/T_m < 0,5$ и давлении рабочего газа около 0,9 Па (7 мТорр), выделяет приблизительно 1/3 от того количества ионов серебра, которое может быть в течение 10 дней выделено пленкой, осажденной в тех же самых условиях, но при давлении 4 Па (30 мТорр). Пленки, осажденные таким образом, что они обладают промежуточной структурой (например, при меньшем давлении, при меньшем угле напыления), обладают и промежуточной способностью выделять Ag, что показано методами биоанализа. Это позволяет разработать способ получения покрытий металлов по настоящему изобретению с контролируемым выделением. Медленно выделяющие пленки получают таким образом, что степень неупорядоченности в них низкая, в то время как быстро выделяющие пленки получают таким образом, что степень неупорядоченности в них высокая.

Для сплошных однородных пленок время, необходимое для полного растворения, является функцией толщины пленки и природы окружающей среды, в которую они помещены. Зависимость от толщины приблизительно является линейной, т.е. двукратное увеличение толщины пленки приводит приблизительно к двукратному увеличению продолжительности растворения.

Можно также управлять выделением металла из покрытия путем создания тонкопленочного покрытия с модулированной структурой. Так, покрытие осажденное методом магнетронного распыления таким образом, что давление рабочего газа было низким (приблизительно 2 Па (15 мТорр)) в течение 50% времени осаждения и высоким (например 4 Па (30 Торр)) в течение остального времени, обладает высокой первоначальной способностью выделять ионы металла с последующим длительным периодом медленного выделения. Такой тип покрытий чрезвычайно эффективен для таких устройств, как мочевые катетеры, для которых требуется быстрое первоначальное выделение для достижения мгновенной антимикробной концентрации с последующей низкой интенсивностью выделения, позволяющей поддерживать концентрацию ионов металла в течение нескольких недель.

Температура подложки, которая поддерживается во время осаждения из паровой фазы, не должна быть настолько низкой, чтобы могли произойти отжиг и рекристаллизация по мере того, как материал нагревается до комнатной температуры, или до температуры, при которой изделие используется (например, температура тела). Эта разрешенная величина ΔT , т.е. разница между температурой подложки во время осаждения и максимально возможной температурой применения изделия, будет меняться от металла к металлу. Для наиболее предпочтительных металлов Ag и Au предпочтительная температура подложки преимущественно составляет от минус 20 до 200°C, наиболее предпочтительно - от минус 10°C до 100°C.

Атомная неупорядоченность в соответствии с настоящим изобретением может быть достигнута путем изготовления композиционного материала, т.е. материала, содержащего

один или несколько антимикробных металлов в металлической матрице, которая включает атомы или молекулы, отличные от антимикробного металла.

Предлагаемый нами способ приготовления композиционного материала заключается в совместном или последовательном осаждении антимикробного металла (металлов) вместе с биосовместимым металлом, выбранным из Ta, Ti, Nb, Zn, Y, Hf, Mo, Si, Al и сплавом указанных металлов или другим металлическим элементом, обычно другим переходным металлом. Указанные инертные металлы имеют атомный радиус, отличный от ионного радиуса антимикробного металла, что приводит к атомной неупорядоченности в процессе осаждения. Сплавы подобного типа также могут использоваться для уменьшения диффузии, и таким образом, стабилизации неупорядоченной структуры. Преимущественно используется оборудование для осаждения пленок со многими мишенями для размещения каждого из антимикробных и инертных металлов. В том случае, если слои наносятся последовательно, пленки инертного металла (металлов) должны быть непрерывными, например, представлять собой островки в матрице антимикробного металла. Конечное отношение антимикробного металла (металлов) к инертному металлу (металлам) должно быть больше, чем 0,2. Наиболее предпочтительными инертными металлами являются Ti, Ta, Zn и Nb. Можно также сформировать антимикробное покрытие из оксидов, карбидов, нитридов, сульфидов, боридов, галогенидов одного или большего количества антимикробных металлов и/или одного или большего количества инертного металла, с целью достижения желаемой атомной неупорядоченности.

Другой композиционный материал, который входит в объем притязаний по настоящему изобретению, получают реактивным соосаждением или последовательным осаждением прореагировавшего вещества в тонкую пленку антимикробного металла (металлов), используя методы физического осаждения из паровой фазы. Прореагировавшими веществами являются оксид, нитрид, карбид, борид, сульфид, гидрид, галогенид антимикробного и/или инертного металла, образующийся *in situ* путем инъекции соответствующих реагентов или содержащих их газов (например, воздуха, кислорода, воды, азота, водорода, бора, серы, галогенов) в камеру осаждения. Атомы или молекулы указанных газов могут также абсорбироваться или захватываться металлической пленкой с образованием атомной неупорядоченности. Прореагировавшее вещество может непрерывно подаваться в процессе осаждения для совместного осаждения или же оно может добавляться порциями, обеспечивая последовательное осаждение. Конечное отношение антимикробного металла (металлов) к продукту взаимодействия должно быть больше чем 0,2. Воздух, кислород, азот и водород являются наиболее предпочтительными реагентами.

Указанные выше методы осаждения композиционных покрытий можно использовать совместно или же отдельно от режимов с низкой температурой подложки, высокого давления рабочего газа и низких углов потока вещества, которые рассмотрены ранее. Один или несколько указанных режимов является предпочтительным для сохранения и увеличения степени атомной неупорядоченности, созданной в покрытии.

Может оказаться полезным перед осаждением антимикробного покрытия по настоящему изобретению нанести на устройство слой, улучшающий адгезию, как это известно из области техники. Например, для устройств из латекса может быть вначале осажден слой Ti Ta или Nb целью улучшения адгезии при последующем осаждении антимикробного покрытия.

Антимикробные порошки

Антимикробные порошки, включая нанокристаллические порошки и порошки, изготовленные из быстро отверженных чешуек или фольги, могут быть получены с атомной неупорядоченностью, которая повышает растворимость. Порошки в виде чистых металлов, сплавов металлов или соединений, таких как оксиды или соли металлов, могут быть подвергнуты механической переработке и прессованию, с целью внесения атомной неупорядоченности. Этой внесенной механической неупорядоченностью управляют с помощью режимов низких температур (т.е. температур, меньших, чем температура рекристаллизации вещества) для того, чтобы не происходили отжиг и рекристаллизация. Температура варьирует в зависимости от металла и возрастает с увеличением содержания легирующей добавки или примеси.

Антимикробные порошки, получаемые по настоящему изобретению, могут использоваться в различных формах, например, в виде кремов для местного применения, красок или адгезивов. Или же порошки могут входить в состав полимеров, керамики или металлической матрицы, которые используются в материалах для изготовления медицинских устройств или покрытий для этих устройств.

Изобретение далее поясняется следующими неограничивающими его примерами.

Пример 1

Поверхность медицинского шовного материала размера 2/0 из полиэфирного шнура покрывают методом магнетронного распыления мишени из сплава Ag - Cu, используя рабочее давление аргона 0,9 Па (7 мТорр) или 4 Па (30 мТорр) при мощности 0,5 кВт и соотношении T/T_m менее 0,5, и получают слой с толщиной 0,45 микрон.

Антимикробное воздействие покрытий определяют с помощью теста по измерению области угнетения. Основную питательную среду Игла (ПСИ), содержащую соль Эрла и L-глутамин, модифицируют перед помещением в чашки Петри с помощью сыворотки коровы (10%) и 1,5% агара. Агару в чашках Петри перед инокуляцией газом *Staphylococcus aureus*, ATCC 25923 дают подсохнуть с поверхности. Посевной материал готовят из Bactrol Discs ("Difco") растворением в соответствии с инструкциями изготовителя. Сразу после инокуляции материал или покрытия помещают на поверхность агара. Чашки помещают на 24 часа в инкубатор с температурой 37°C. По истечении периода инкубации измеряют область угнетения и рассчитывают скорректированную зону угнетения (скорректированная зона угнетения = область угнетения – диаметр испытуемого материала в контакте с агаром). В результате проведенных экспериментов не обнаружено областей угнетения у непокрытого шовного материала, область угнетения менее 0,5 мм вокруг шовного материала, покрытого при давлении 0,9 Па (7 мТорр), и область угнетения 13 мм вокруг шовного материала, покрытого при давлении 4 Па (30 мТорр). Очевидно, что шовный материал, покрытый в соответствии со способом по настоящему изобретению, проявляет более ярко выраженное и более значительное антимикробное воздействие.

Пример 2

Настоящий пример включен для иллюстрации поверхностных структур, которые образуются в том случае, когда металлическое серебро осаждается на кремниевые подложки на установке магнетронного распыления с различными давлениями рабочего газа и под различными углами нанесения (т.е. углами движения распыляемых атомов и подложкой). Остальные условия следующие: скорость осаждения 200 ангстрем/мин, отношение температуры подложки (кремниевой пластины) к температуре плавления

серебра (1234 K), T/T_m , составляет менее 0,3. Используют давление аргона 0,9 Па (7 мТорр) (нормальное рабочее давление при нанесении покрытий металлов) и 4 Па (30 мТорр). Угол нанесения для каждого режима давления составляет 90° (нормальный угол), 50° и 10°. Толщина покрытий составляет 0,5 микрон.

Полученные поверхности исследуют методом сканирующей электронной микроскопии (СЭМ). При увеличении давления аргона от 0,9 Па (7 мТорр) до 4 Па (30 мТорр) размер зерен уменьшается и значительно возрастает объем междоузлий. При уменьшении угла нанесения размер зерен уменьшается и границы зерен становятся более заметными. При давлении аргона 0,9 Па (7 мТорр) и угле нанесения 10° возникают пустоты между зернами. Угол нанесения оказывает большее воздействие на микрорельеф) поверхности в том случае, когда давление газа возрастает до 4 Па (30 мТорр). При 90° размер зерен варьирует от 60 до 150 нм и многие зерна разделены междоузлиями пустотами, которые достигают 15-30 нм в ширину. Когда угол нанесения уменьшается до 50°, размер зерен уменьшается до 30-90 нм, а объем пустот значительно возрастает. При 10° размер зерен уменьшается до 10-60 нм, а объем пустот снова возрастает.

Наблюдаемые на нанометровом диапазоне изменения морфологии и микрорельефа поверхности свидетельствуют об атомной неупорядоченности металлического серебра. Хотя это может быть не единственной причиной, заявитель тем не менее полагает, что указанная атомная неупорядоченность является следствием увеличения химической активности за счет возрастания внутренних напряжений и шероховатости поверхности, которые возникают из-за несоответствия размеров атомов. Заявитель полагает, что возрастание химической активности вызывает увеличение степени растворимости покрытий при их контакте с электролитом, таким как содержащаяся в организме жидкость.

Антимикробную активность покрытий оценивают с использованием теста по измерению областей угнетения, приведенному в Примере 1. Каждую содержащую покрытие кремниевую подложку помещают на индивидуальную пластину. Результаты сравнивают с областями угнетения, полученными в тех случаях, когда испытывались компактные серебряные пластинки (т.е. содержащие более 99% серебра), проволока или мембраны. Полученные результаты представлены в виде Таблицы 1 (табл. 1-7 см. в конце описания). Из приведенных данных следует, что устройства из чистого серебра и серебряные покрытия, напыленные при давлении 0,9 Па (7 мТорр) не проявляют какого-либо биологического воздействия. Однако покрытия, осажденные при больших, чем нормальные, давлениях рабочего газа, 4 Па (30 мТорр), демонстрируют антимикробное воздействие, о чем свидетельствуют значительные области угнетения вокруг дисков. Уменьшение угла нанесения оказывает наибольшее воздействие на антимикробную активность, по сравнению с большими давлениями газа.

Пример 3

Кремниевые пластины покрывают методом магнетронного распыления сплава Ag и Cu (80:20) с нормальным углом нанесения и давлением рабочего газа 0,9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр), а остальные режимы идентичны приведенным в Примере 2. Так же, как и в Примере 2, при изучении покрытий методом СЭМ обнаруживается что покрытия, сформированные при больших давлениях рабочего газа, имеют меньшие размеры зерен и большие размеры пустот, по сравнению с покрытиями, нанесенными при меньших давлениях рабочего газа.

Покрyтия, полученные аналогично из сплава 50:50 Ag/Cu, исследуют на антимикробную активность, используя тест по измерению областей угнетения, приведенный в Примере 1. Полученные результаты представлены в Таблице 2. Покрyтия, осажденные при низком давлении рабочего газа (0,9 Па (7 мТорр)) демонстрируют минимальные области угнетения, в то время как покрyтия, нанесенные при большом давлении рабочего газа (4 Па (30 мТорр)) вызывают образование значительно больших областей угнетения, что свидетельствует об их антимикробной активности.

Пример 4

Покрyтие по настоящему изобретению было исследовано с целью определения концентрации ионов серебра, выделяемых с течением времени в раствор. Диски кремния размером 1 кв. см покрывают серебром, как это описано в Примере 2, при давлении 0,9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр) и нормальном угле осаждения до толщины 5000 ангстрем. Используя метод, приведенный в публикации Nickes et al., Eur. J. Clin. Microbiol., 1985, Vol. 4(2). pp. 213-218, получают стерильную синтетическую мочу и разливают ее в пробирки (3,5 мл). Покрyтые диски помещают в каждую пробирку, и выдерживают в термостате в течение разного времени при температуре 37°C. Через различные промежутки времени диски извлекают и определяют содержание серебра и отфильтрованных образцах мочи, используя метод нейтронного активационного анализа.

Полученные результаты приведены в Таблице 3. В таблице указаны относительные количества серебра, выделяемого по прошествии времени из покрyтий, осажденных на диски при давлении 0,9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр). Покрyтия, нанесенные при большом давлении, более растворимы, чем покрyтия, нанесенные при низком давлении. Следует отметить, что указанный тест является статическим. Так, с течением времени накапливаются количества серебра, которые невозможны в имеющихся в организме жидкостях, которые находятся в постоянном обороте.

Пример 5

Этот пример включен в качестве иллюстрации покрyтий по настоящему изобретению, полученных из другого благородного металла, Pd. Покрyтия формируют на кремниевых пластинах, как это указано в Примере 2 до толщины 5000 ангстрем при давлениях рабочего газа 0,9 Па (7 мТорр) и 4 Па (30 мТорр) и углах осаждения 90° и 10°. Активность покрyтых дисков оценивают с помощью теста по областям угнетения, приведенного в Примере 1. Покрyтые диски помещают покрyтой стороной вверх, так чтобы на них мог образовываться слой агара толщиной 1 мм. Питательной среде дают застыть, поверхность подсушивают и распределяют на ней газон бактерий. Образцы инкубируют при температуре 37°C в течение 24 час. Затем оценивают количество культур визуально.

Полученные результаты приведены в Таблице 4. При больших давлениях рабочего газа биологическая активность покрyтий была намного выше биологической активности покрyтий, осажденных при низком давлении. Изменение (уменьшение) угла нанесения улучшает антимикробное воздействие покрyтия в большей степени при низком давлении газа, чем при высоком давлении газа.

Пример 6

Этот пример приводится для пояснения влияния температуры при осаждении серебра на антимикробную активность покрyтия. Металлическое серебро осаждают на участки катетера-баллона Фолея размером 2,5 см на установке магнетронного распыления. Условия осаждения следующие: скорость осаждения - 200 ангстрем в минуту; рабочее

давление аргона 4 Па (30 мТорр); отношение температуры подложки к температуре плавления покрытия из металлического серебра, T/T_m , составляет 0,30 или 0,38. Угол нанесения в данном случае изменялся, поскольку подложка круглая и шероховатая. Таким образом, угол нанесения изменялся по окружности и в меньшей степени по бокам и верхним частям многочисленных поверхностей рельефа. Антимикробное воздействие оценивают с помощью теста по областям угнетения, как описано в Примере 1.

Результаты представлены в виде скорректированных зон угнетения 0,5 мм и 16 мм вокруг трубок, покрытых при значениях T/T_m равных 0,38 и 0,30, соответственно. Участки катетера-баллона Фолея, покрытые при меньших значениях T/T_m , обладают большей эффективностью, чем участки, покрытые при больших значениях T/T_m .

Пример 7

Данный пример приводится в качестве демонстрации антимикробного покрытия, получаемого магнетронным распылением на постоянном токе на образец имеющегося в продаже катетера. Покрытый тефлоном катетер-баллон Фолея покрывают серебром чистоты 99,99% с помощью метода магнетронного распыления на постоянном токе в условиях, указанных в Таблице 5. В качестве рабочих газов используют продажный аргон и смесь 99/1% вес. аргон/кислород.

Антимикробное воздействие оценивают с помощью теста по областям угнетения. В чашки Петри распределяют агар фирмы "Mueller Hinton". Дают образцам агара подсохнуть с поверхности и инокулируют газом *Staphylococcus aureus* ATCC 25923. Посевной материал готовят из Bactrol Discs ("Difco", штат Массачусетс) растворением в соответствии с инструкциями изготовителя. Сразу после инокуляции покрытый материал помещают на поверхность агара. Чашки помещают на 24 часа в инкубатор с температурой 37°C. По истечении периода инкубации измеряют область угнетения и рассчитывают скорректированную зону угнетения (скорректированная зона угнетения = области угнетения - диаметр испытываемого материала в контакте с агаром).

В результате проведенных экспериментов не обнаружено областей угнетения у непокрытых образцов и скорректированные зоны угнетения менее 1 мм для катетеров, покрытых в аргоне при давлении рабочего газа 0,7 Па (5 мТорр). Для катетеров, напыленных в 99/1% вес. аргон/кислород с давлением рабочего газа 5,3 Па (40 мТорр) скорректированная зона угнетения составляет 11 мм. Рентгенофазовый анализ показывает, что покрытия, осажденные из газовой среды, содержащей 1 % кислорода, представляют собой кристаллическую пленку серебра. Очевидно, что такая структура улучшает антимикробное воздействие покрытых катетеров.

Пример 8

В этом примере рассматриваются покрытия серебра, нанесенные дуговым испарением, испарением с газовым рассеянием (осаждением под давлением) и реактивным дуговым испарением. Осаждение серебра с чистотой 99,99% осуществляют на подложки из кремния или оксида алюминия с исходной температурой подложек приблизительно 21°C, используя следующие режимы процесса:

Смещением: минус 10 В

Ток: 20 ампер-час

Угол нанесения: 90°

Давление рабочего газа: 0,001 Па (0,01 мТорр) (дуговое испарение); 3,5 Па (26 мТорр) Ag/H₂ 96:4 (испарением с газовым рассеянием); 3,5 Па (26 мТорр) O₂ (реактивное испарение).

Скорректированные зоны угнетения не наблюдаются для пластин, покрытых в вакууме (дуговым испарением). Осаждение под давлением в рабочей газовой атмосфере, содержащей аргон и 4% водорода позволяет получать образцы, область угнетения которых составляет 6 мм, в то время как обработка в атмосфере чистого кислорода (реактивное испарение) позволяет получить образцы, с областью угнетения 8 мм. Толщина пленок составляет около 4000 ангстрем. Полученные результаты показывают, что присутствие газов, таких как водород и/или кислород, в рабочей атмосфере при дуговом испарении улучшает антимикробную эффективность покрытий.

Пример 9

Данный пример иллюстрирует антимикробное действие композиционного материала. Методом ВЧ магнетронного распыления наносят ряд покрытий оксида цинка. Покрытия оксида цинка не показывают областей угнетения.

Последовательным испарением серебра и оксида цинка в соотношении 75/25% вес. в условиях, указанных ниже, наносят слои Ag и ZnO до общей толщины 3300 ангстрем. Пленки не обнаруживают областей угнетения, если толщина слоя оксида цинка составляет приблизительно 100 ангстрем. Однако пленки, состоящие из островков очень тонких вплоть до прерывистых (толщиной менее 50 ангстрем) слоев оксида цинка в матрице серебра (т.е. композиционные пленки) имеют область угнетения 8 мм.

Условия осаждения ZnO: рабочий газ аргон, давление рабочего газа - 4 Па (30 мТорр), расстояние катод-анод - 40 мм, первоначальная температура подложки 21°C, подводимая мощность - ВЧ магнетронная, 0,5 кВт.

Условия осаждения Ag: рабочий газ - аргон, давление рабочего газа - 4 Па (30 мТорр), расстояние катод/анод - 40 мм, первоначальная температура подложки - 21°C, подводимая мощность – магнетронная на постоянном токе, 0,1 кВт.

Пример 10

Данный пример поясняет влияние холодной обработки порошков серебра и золота на их антимикробную эффективность при использовании стандартного теста по измерению областей угнетения. Холодная обработка указанных порошков приводит к образованию дефектной структуры, поверхности, включающей атомную неупорядоченность, которая способствует выделению ионов и приводит к антимикробной активности. Антимикробное воздействие указанной дефектной структуры может быть устранено с помощью отжига.

Нанокристаллическим порошком серебра (размер кристаллитов составляет около 30 нм) посыпают клеящую ленту и проводят анализ. Область угнетения, определяемая в соответствии с методикой по Примеру 7, составляет 5 мм. Таблетку нанокристаллического порошка серебра весом 0,3 г спрессовывают под давлением 275700 кПа (40000 фунтов на кв.дюйм). В тесте на антимикробную активность таблетки показывают зоны угнетения 9 мм. Нанокристаллический порошок механически обрабатывают в шаровой мельнице в течение 30 секунд. Полученный порошок исследуют на антимикробную активность, как посыпая на клеящую ленту и помещая на ее пластину, так и спрессовывая порошок в таблетку при указанных выше условиях и помещая таблетку на пластину. Области угнетения составляют, соответственно, 7 и 11 мм. Таблетку, полученную из порошка, подвергнутого обработке, отжигают в вакууме при температуре 500° С в течение 1 часа. Отожженная таблетка показывает уменьшенную область угнетения, равную 3 мм.

Полученные результаты показывают, что нанокристаллические порошки серебра, сами по себе обладающие небольшим антимикробным эффектом, улучшают свое

антимикробное воздействие после создания атомной неупорядоченности путем механической обработки в шаровой мельнице или путем прессования в таблетку. Антимикробное воздействие значительно снижается после отжига при температуре 500°C. Таким образом, в процессе механической обработки или после нее следует избегать таких режимов, как высокая температура, которые способствуют диффузии. Холодные режимы механической обработки являются предпочтительными для ограничения диффузии, например, обработка при комнатной температуре дроблением или помол в жидком азоте.

Аналогичным образом испытывают порошок серебра с размером частиц 1 микрон. Порошок серебра посыпают на клеящую ленту и проводят анализ по размерам областей угнетения. Области угнетения не обнаруживаются. Порошок обрабатывают в течение 30 секунд в шаровой мельнице и посыпают на липкую ленту. Порошок на ленте демонстрирует область угнетения 6 мм. Когда порошок серебра (исходный или же повергнутый механической обработке в шаровой мельнице) спрессовывают в таблетку весом 0,3 г под давлением 275700 кПа (40000 фунтов на кв.дюйм), то наблюдаются области угнетения 5 и 6 мм, соответственно. Таблетка, полученная из порошка, подвергнутого обработке в шаровой мельнице и отожженная при температуре 500° С в течение 1 час, показывает значительно меньшую антимикробную активность. Первоначально она обладает некоторой активностью (область угнетения 4,5 мм), однако после того, как таблетку испытывают повторно, область угнетения не обнаруживается. Контрольная таблетка, которую не отжигают, продолжает образовывать область угнетения более 4 мм даже после 14 повторных опытов. Это указывает на то, что стадия отжига после механической обработки снижает способность порошков выделять в течение длительного времени частицы серебра.

Нанокристаллическое золото (размер кристаллитов составляет около 20 нм) в виде порошка исследуют на антимикробную активность, посыпая на клеящую ленту и проводя тест по размеру области угнетения. Область угнетения не наблюдается. Порошок золота спрессовывают в таблетку весом 0,2 г под давлением 275700 кПа (40000 фунтов на кв.дюйм). Обнаруживается область угнетения размером 10 мм. После того, как таблетки отжигают в вакууме при температуре 500°C в течение 1 час область угнетения становится равной 0 мм.

Результаты показывают, что растворимость, а следовательно, и антимикробная эффективность порошков золота может быть улучшена в процессе механической обработки, такой как прессование нанокристаллического материала в таблетку. Антимикробная активность устраняется отжигом. Предпочтительной является обработка на холоде.

Другие порошки золота, в том числе порошки с размером частиц 2-5 микрон и 250 микрон не проявляют антимикробного воздействия после механической обработки в указанных выше условиях. Заявитель полагает, что маленький размер зерен нанокристаллических порошков серебра является важным фактором, который в сочетании с механической обработкой, вызывает нужное антимикробное воздействие.

Пример 11

Этот пример приводится в качестве иллюстрации композиционного антимикробного покрытия, нанесенного методом реактивного распыления (другой пример композиционных пленок). В Примере 7 показано, что антимикробное покрытие из серебра может быть получено распылением в рабочей атмосфере аргона, содержащей 1 %

кислорода (0,5 кВт, 5,3 Па (40 мТорр), расстояние анод/ катод 100 мм, 20°C - наблюдаемая область угнетения 11 мм).

Когда для нанесения антимикробного покрытия в приведенные ниже условия в качестве рабочего газа используют аргон, содержащий 20% кислорода, то получают области угнетения от 6 до 12 мм. Это указывает на то, что поддержание реактивной среды в процессе вакуумного осаждения позволяет получать антимикробные покрытия в широком диапазоне режимов осаждения.

Условия осаждения:

Мишень	99,99% Ag
Рабочий газ	80/20% вес. Ar/O ₂
Давление рабочего газа	от 0,3 до 6,7 Па (от 2,5 до 50 мТорр).
Мощность	от 0,1 до 2,5 кВт
Температура подложки	от минус 5 до 20°C
Расстояние катод/анод	от 40 до 100 мм
Основное давление	менее 5x10 ⁻⁴ Па (4x10 ⁻⁶ Торр)

Пример 12

Данный пример показывает, что покрытия по настоящему изобретению обладают антимикробным воздействием по отношению к широкому спектру бактерий.

Образцы бактерий, входящие в 18 семейств и 55 видов, общим числом 171 были поставлены из из Северной Альберты.

Эти образцы быстро замораживают в 20%-ном снятом молоке и хранят при минус 70°C в течение от нескольких месяцев до нескольких лет. Привередливые организмы, которые с трудом вырастают в стандартных условиях теста на чувствительность Кирби-Бауэра, не используются.

С каждого замороженного образца берут скребок с помощью стерильного ватного тампона и наносят на агаровую пластину с кровью. Пластины помещают на ночь в инкубатор при температуре 35°C. На следующее утро изолированные колонии переносят на свежие пластины агара с кровью и оставляют в инкубаторе на ночь при температуре 35°C. На следующий день организмы подвергают испытаниям на чувствительность по методу Кирби-Бауэра, как это описано ниже.

Отбирают от четырех до пяти колоний (больше, если колонии маленькие) одного морфологического типа от каждой субкультуры и переносят в индивидуальные пробирки, содержащие приблизительно 5 мл триптического соевого бульона. Бульоны выдерживают в инкубаторе при 35°C приблизительно от 2 до 3 час. К этому времени помутнение большинства образцов культур в бульоне либо равняется, либо превосходит величину для стандарта 0,5 Макфарланда. Более мутные образцы разбавляют стерильным солевым раствором и получают помутнение, сравнимое визуально с помутнением стандарта. Для облегчения визуальной оценки пробирки рассматривают на белом фоне с контрастной белой линией.

Небольшое количество образцов (*Streptococcus* и *Corynebacterium*) плохо растут в триптическом бульоне. Степень помутнения этих бульонов после инкубации, меньше, чем у стандарта 0,5 Макфарланда. Дополнительные колонии от субкультур на пластинах агара с кровью инокулируют в эти пробирки для увеличения степени помутнения приблизительно до величины стандарта.

Через 15 минут после проверки степени помутнения суспензий бактерий в каждую суспензию окунают ватный тампон. Избыток жидкости удаляют вращением тампона по краю пробирки. Посевной материал наносят на агаровые пластины фирмы "Mueller Uinton" (МН), ровно проводя по всей поверхности агара в трех направлениях. На каждую пластину МН помещают покрытые серебром квадратные кремниевые пластины размером 1 см x 1 см и оставляют в инкубаторе на ночь при температуре 35°C. Покрытия наносят распылением в следующих условиях, которые, по данным рентгенофазового анализа, приводят в образованию композиционной пленки серебро/оксид серебра:

Условия осаждения:	
Мишень	99,99% Ag
Рабочий газ	Ar/O ₂ 80/20
Давление рабочего газа	5,3 Па /40мТорр/
Мощность	0,1 кВт
Температура осаждения	20°C
Основное давление	$2,7 \times 10^{-4}$ Па (2×10^{-6} Торр)
Расстояние катод/анод	40 мм

Для оценки качества агаровых пластин МН из Provincial Laboratory получают культуры контрольных микроорганизмов на кровяном агаре, которые включают: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Escherichia coli*: ATCC 25922; и *Enterococcus faecalis* ATCC 29212. Культуры подвергают такой же обработке, что и образцы испытуемых микроорганизмов, за исключением того, что на бактериальные газоны на агаре МН вместо покрытых серебром пластин помещают стандартные диски с антибиотиком. Тесты с указанными организмами показывают, что агар МН пригоден для проведения стандартного теста по определению области угнетения.

Через 16 - 18 час после инкубации при 35°C измеряют с точностью до миллиметра области угнетения вокруг покрытых серебром пластин или дисков с антибиотиком. Скорректированные зоны определяют, вычитая размер пластин (1 см) из величины всей области. Отдельные результаты, полученные при определении зон угнетения, приведены в Таблице 6.

Пример 13

Данный пример поясняет использование тантала в качестве подслоя, улучшающего адгезию, для покрытий по настоящему изобретению. Тантал является хорошо известным материалом, который в виде промежуточного слоя улучшает адгезию тонких пленок к подложкам, В данном примере испытуемые образцы, включающие образцы из нержавеющей стали (316) (1 см x 1 см) и кремния (1,7 см x 0,9 см), а также кусочки трубки из латекса (5 см) промывают в этаноле, а затем половину испытуемых образцов перед нанесением антимикробного слоя серебра покрывают (распылением) тонким (приблизительно 100 покрывают лишь антимикробной пленкой серебра. Режимы процесса нанесения представлены ниже. Хотя все испытуемые образцы демонстрируют сравнимую антимикробную активность, покрытые танталом образцы обладают лучшими адгезионными характеристиками, чем непокрытые образцы. Адгезионные свойства определяют по методу 3359-87 Американского общества по испытанию материалов /ASTM/, который является стандартным методом определения адгезии.

Условия осаждения:

Мишень	99,99% Ta
Рабочий газ	99/1% вес. Ar/O ₂
Давление рабочего газа	1,3 Па (10 мТорр)
Мощность	0,5 кВт
Расстояние катод/анод	100 мм
Температура подложки	20°C

Мишень	99,99% Ag
Рабочий газ	99/1% вес. Ar/O ₂
Давление рабочего газа:	5,3Па (10 мТорр)
Мощность:	0,5 кВт
Расстояние катод/анод:	100 мм
Температура подложки:	20°C

Пример 14

Магнетронное распыление на постоянном токе используют для нанесения серебра из мишени с чистотой 99,98% на пластины из кремния и оксида алюминия в атмосфере увлажненного коммерческого аргона в качестве рабочего газа. Аргон увлажняют, пропуская через две емкости, содержащие 3 литра воды при комнатной температуре, и пустую емкость, наполненную стеклянной ватой для удаления капель жидкости и расположенную у входа в камеру распыления.

Режимы распыления и результаты проведения стандартного теста по измерению областей угнетения на образцах напыленных серебрянных пленок представлены ниже. Серебрянные пленки, которые обычно не проявляют антимикробные свойства при нанесении в атмосфере аргона, не увлажненного водой, демонстрируют размеры скорректированных зон угнетения вплоть до 8 мм, если при распылении в качестве рабочего газа используют смесь паров аргон/вода.

Все публикации, упомянутые в настоящем описании, свидетельствуют об уровне специалистов, заявляющих настоящее изобретение. Все публикации приведены здесь для справки, как если бы для каждой индивидуальной публикации было специально указано, что она приводится для справки.

Термины и выражения, используемые в настоящем описании, даны в целях пояснения, а не для ограничения. В намерения авторов при использовании указанных терминов и выражений не входило исключать признаки, эквивалентные рассмотренным и проиллюстрированным в описании; следует понимать, что объем притязаний по настоящему изобретению ограничивается лишь формулой изобретения, которая приводится далее.

Формула изобретения

1. Модифицированный материал из одного или нескольких металлов в форме, которая характеризуется значительной атомной неупорядоченностью, так что указанный материал при контакте с веществом, являющимся для него растворителем, с повышенной интенсивностью, по сравнению с обычным для указанного материала кристаллическим состоянием, выделяет атомы, ионы, молекулы или кластеры, содержащие по крайней мере один металл.

2. Материал по п.1, **отличающийся тем, что** металл способен выделяться в течение длительного времени.

3. Материал по п.1, **отличающийся тем, что** его применяют в виде порошка или фольги.

4. Материал по п.1, **отличающийся тем, что** его применяют в виде покрытия.

5. Материал по п.3, **отличающийся тем, что** его подвергают обработке на холоде для создания атомной неупорядоченности.

6. Материал по п.4, **отличающийся тем, что** его наносят осаждением из паровой фазы.

7. Материал по п.6, **отличающийся тем, что** его наносят физическим осаждением из паровой фазы.

8. Материал модифицированный антимикробный, содержащий один или несколько антимикробных металлов в форме, которая характеризуется значительной атомной неупорядоченностью, так что указанный материал при контакте с электролитом на основе спирта или воды выделяет в электролит на основе спирта или воды атомы, ионы, молекулы или кластеры по крайней мере одного антимикробного металла в количестве, достаточном для обеспечения локального антимикробного воздействия.

9. Материал по п.8, **отличающийся тем, что** металл выбирают из группы, включающей Ag, Au, Pt, Pd, Jr, Sn, Cu, Sb, Bi и Zn, или их сплав, или их соединение.

10. Материал по п.8, **отличающийся тем, что** металл представляет собой Ag, Au, или Pd, или сплав, или соединение одного и большего количества указанных металлов.

11. Материал по п.8, **отличающийся тем, что** его применяют в виде порошка или фольги.

12. Материал по п.8, **отличающийся тем, что** его применяют в виде покрытия.

13. Материал по п.11 или 12, **отличающийся тем, что** выполнен в кристаллической форме.

14. Способ получения модифицированного материала, содержащего один или два металла, заключающийся в создании атомной неупорядоченности в материале в условиях, которые ограничивают диффузию, так что в материале сохраняется достаточная атомная неупорядоченность, обеспечивающая выделение в растворитель атомов, ионов, молекул или кластеров по крайней мере одного металла с повышенной интенсивностью по сравнению с обычным для указанного материала кристаллическим состоянием.

15. Способ по п.14, **отличающийся тем, что** металл способен выделяться в течение длительного времени.

16. Способ по п.14, **отличающийся тем, что** материал представляет собой порошок или фольгу одного или большего количества металлов, а атомную неупорядоченность создают обработкой порошка или фольги на холоде.

17. Способ по п.16, **отличающийся тем, что** порошок или фольгу обрабатывают при температуре ниже температуры рекристаллизации порошка или фольги, для сохранения атомной неупорядоченности.

18. Способ по п.17, **отличающийся тем, что** материал представляет собой нанокристаллический порошок.

19. Способ по п. 17, **отличающийся тем, что** по крайней мере один из указанных металлов является антимикробным металлом, а материал получают в форме, со значительной атомной неупорядоченностью, так что атомы, ионы, молекулы или кластеры антимикробного металла выделяются в количестве, достаточном для обеспечения локального антимикробного воздействия.

20. Способ по п. 19, **отличающийся тем, что** по крайней мере один металл выбирают из группы, включающей Ag, Au, Pt, Pd, Jr, Sn, Cu, Sb, Bi и Zn, или сплавы, или соединение одного или большего количества указанных металлов.

21. Способ по п. 19, **отличающийся тем, что** по крайней мере один из металлов представляет собой Ag, Au, или Pd, или сплав, или соединение одного или большего количества указанных металлов.

22. Способ по п. 19, **отличающийся тем, что** по крайней мере один металл представляет собой серебро, или сплав, или соединение, содержащее серебро,

23. Способ по п.14, **отличающийся тем, что** покрытие формируют на подложке методом осаждения из паровой фазы в условиях, ограничивающих диффузию в процессе осаждения и ограничивающих отжиг или рекристаллизацию после осаждения.

24. Способ по п.23, **отличающийся тем, что** материал наносят физическим осаждением из паровой фазы. 1

25. Способ по п.24, **отличающийся тем, что** материал представляет собой покрытие одного или большего количества металлов, нанесенное на подложку вакуумным испарением, распылением, магнетронным распылением или ионным осаждением.

26. Способ по п.25, **отличающийся тем, что** осаждение проводят так, что величина отношения температуры подложки к температуре плавления металла или соединения осаждаемого металла составляет менее 0,5.

27. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** величина отношения составляет менее 0,3.

28. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят так, что величина угла между направлением потока вещества и покрываемой подложкой составляет менее 75°.

29. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят дуговым испарением при давлении воздуха или рабочего газа более 0,001 Па (0,01 мТорр).

30. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят испарением с рассеянием газа при давлении рабочего газа более 3 Па (20 мТорр).

31. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят распылением при давлении рабочего газа более 10 Па (75 мТорр).

32. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят магнетронным распылением при давлении рабочего газа приблизительно 1,0 Па (10 мТорр).

33. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** осаждение проводят магнетронным распылением при давлении рабочего газа по крайней мере 4 Па (30 мТорр).

34. Способ по п.26, **отличающийся тем, что** нанесение проводят ионным осаждением при давлении рабочего газа более 30 Па (200 мТорр).

35. Способ по п.25, **отличающийся тем, что** по крайней мере один из указанных металлов является антимикробным металлом, а материал получают в форме со значительной атомной неупорядоченностью, так что атомы, ионы, молекулы или кластеры антимикробного металла в течение длительного периода времени выделяются в количестве, достаточном для обеспечения локального антимикробного воздействия.

36. Способ по пп.26, 28 или 32, **отличающийся тем, что** по крайней мере один из указанных металлов является антимикробным металлом, а материал получают в форме со значительной атомной неупорядоченностью, так что атомы, ионы, молекулы или кластеры антимикробного металла в течение длительного периода времени выделяются в количестве, достаточном для обеспечения локального антимикробного воздействия.

37. Способ по п.25, **отличающийся тем, что** композиционное покрытие формируют совместным, последовательным или реактивным осаждением первого металла в матрицу атомов или молекул другого материала, отличающегося от первого металла, так что в матрице создается атомная неупорядоченность.

38. Способ по п.37, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал представляет собой атомы или молекулы, нанесенные реактивным осаждением на матрицу из атмосферы рабочего газа в процессе осаждения.

39. Способ по п.37, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал представляет собой атомы или молекулы, из оксидов, нитридов, карбидов, боридов, сульфидов и галогенидов инертного биосовместимого металла.

40. Способ формирования антимикробного покрытия на устройство, которое предполагается использовать в контакте с электролитом на основе спирта или воды, предусматривающий нанесение на поверхность устройства путем осаждения из паровой фазы покрытия, содержащего антимикробный металл, для получения тонкой, пленки металла, которая характеризуется значительной атомной неупорядоченностью, так что покрытие при контакте с электролитом на основе спирта или воды выделяет в электролит на основе спирта или воды ионы, атомы, молекулы или кластеры по крайней мере одного антимикробного металла в количестве, достаточном для обеспечения длительного локального антимикробного воздействия.

41. Способ по п.40, **отличающийся тем, что** антимикробное воздействие достаточно для образования области угнетения, как это указано в описании изобретения, больше, чем 5 мм.

42. Способ по п.40, **отличающийся тем, что** нанесение осуществляют посредством физического осаждения из паровой фазы, выбранного из вакуумного испарения, распыления, магнетронного распыления или ионного осаждения, в условиях, ограничивающих диффузию в процессе осаждения и ограничивающих отжиг или рекристаллизацию после осаждения.

43. Способ по п.42, **отличающийся тем, что** осаждение проводят так, что величина отношения температуры покрываемой поверхности к температуре плавления металла поддерживается на уровне приблизительно менее 0,5.

44. Способ по п.43, **отличающийся тем, что** осаждение проводят так, что величина угла между направлением потока вещества и покрываемым устройством составляет менее приблизительно 75° .

45. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение проводят дуговым испарением при давлении воздуха или рабочего газа приблизительно более 0,001 Па (0,01 мТорр).

46. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение проводят испарением с рассеянием газа при давлении рабочего газа приблизительно более 3 Па (20 мТорр).

47. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение проводят распылением при давлении рабочего газа приблизительно более 10 Па (75 мТорр).

48. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение проводят магнетронным распылением при давлении рабочего газа приблизительно более 1,0 Па (10 мТорр).

49. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение проводят магнетронным распылением при давлении рабочего газа по крайней мере 4 Па (30 мТорр).

50. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** нанесение проводят ионным осаждением при давлении рабочего газа приблизительно более 30 Па (200 мТорр).

51. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** металл выбирают из группы, включающей Ag, Au, Pt, Pd, Jr, Sn, Cu, Sb, Bi и Zn, или их сплав, или их соединение, содержащее один или несколько указанных металлов.

52. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** металл представляет собой Ag, Au или Pd, или сплав, или соединение, содержащее один и большее количество указанных металлов.

53. Медицинское устройство, предназначенное для использования в контакте с электролитом на основе спирта или воды, имеющее на своей поверхности антимикробное покрытие, содержащее медицинское устройство, изготовленное из структурного материала, являющегося практически биоинертным, и антимикробное покрытие на поверхности медицинского устройства, которое образовано из одного или большего количества антимикробных металлов и имеющее значительную атомную неупорядоченность, так что покрытие при контакте с электролитом на основе спирта или воды выделяет в электролит на основе спирта или воды ионы, атомы, молекулы или кластеры по крайней мере, одного антимикробного металла в количестве, достаточном для обеспечения длительного локального антимикробного воздействия.

54. Устройство по п.53, **отличающееся тем, что** нанесение осуществляют путем физического осаждения из паровой фазы, выбранного из вакуумного испарения, распыления, магнетронного распыления или ионного осаждения.

55. Устройство по п.54, **отличающееся тем, что** металл выбирают из группы, включающей Ag, Au, Pt, Pd, Jr, Sn, Cu, Sb, Bi и Zn или их сплав, или их соединение, содержащее один или несколько указанных металлов.

56. Устройство по п.54, **отличающееся тем, что** металл представляет собой Ag, Au, или Pd или сплав, или соединение, содержащее один и большее количество указанных металлов.

57. Материал по п.7, **отличающийся тем, что** покрытие является композиционным покрытием, образованным по крайней мере из одного металла, являющимся металлом, который будет выделяться, в матрице, содержащей атомы или молекулы другого материала первого металла, при этом атомы или молекулы другого материала создают в матрице атомную неупорядоченность.

58. Материал по п.57, **отличающийся тем, что** другой материал выбирают из прореагировавших частиц первого металла или соединения металла, абсорбированных или поглощенных атомов или молекул кислорода, азота, водорода, бора, серы и галогена, и второго металла.

59. Материал по п.58, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал выбирают из оксидов, нитридов, гидридов, галогенидов, боридов и карбидов антимикробного металла или второго металла, и абсорбированных или поглощенных атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу и галоген.

60. Материал по п.57, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал является оксидом, нитридом, боридом, сульфидом, галогенидом или гидридом инертного металла, выбранного из Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si и Al.

61. Материал по п.57, **отличающийся тем, что** имеет оксид серебра, металлическое серебро и необязательно абсорбированные или поглощенные атомы или молекулы, содержащие кислород, азот, водород, бор, серу или галоген.

62. Способ по п.23, **отличающийся тем, что** модифицированный материал является композиционным покрытием, которое получают совместным, последовательным и реактивным осаждением первого металла в матрицу атомов или молекул другого материала первого металла, так что в матрице создается атомная неупорядоченность.

63. Способ по п.62, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал выбирают из атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу и галоген, абсорбированных или поглощенных в матрице из атмосферы рабочего газа в процессе осаждения из паровой фазы.

64. Способ по п.62, **отличающийся тем, что** первый металл представляет собой серебро, а другой материал выбирают из атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу и галоген.

65. Способ по п.63, **отличающийся тем, что** первый металл является антимикробным металлом, а другой материал является оксидом, нитридом, карбидом, боридом, галогенидом, сульфидом или гидридом инертного металла, выбранного из Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si и Al.

66. Способ по п.65, **отличающийся тем, что** первый металл представляет собой серебро, а другой материал является оксидом Ta, Ti или Nb.

67. Медицинское устройство по п.53, **отличающееся тем, что** покрытие является композиционным покрытием, выполненным из антимикробного металла в матрице, содержащей атомы или молекулы другого материала, отличного от антимикробного металла, причем атомы или молекулы другого материала создают атомную неупорядоченность в матрице.

68. Устройство по п.67, **отличающееся тем, что** другой материал является одним или несколькими из а) прореагировавших изотопов антимикробного металла или соединения металла, б) абсорбированных или уловленных атомов или молекул кислорода, азота, водорода, бора, серы и галогена, в) инертного металла.

69. Устройство по п.67, **отличающееся тем, что** другой материал является одним или несколькими из а) оксидов, нитридов, гидридов, галлидов, боридов и карбидов антимикробного или инертного металла, и б) абсорбированных или уловленных атомов или молекул, содержащих кислород, азот, водород, бор, серу и галоген.

70. Устройство по п.67, **отличающееся тем, что** другой материал является оксидом, нитридом, боридом, сульфидом, галлидом или гидридом инертного металла, выбранного из группы, состоящей из Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zr, Mo, Si и Al.

71. Устройство по п.67, **отличающееся тем, что** покрытие содержит оксид серебра, металлическое серебро и, необязательно, абсорбированные или уловленные атомы или молекулы, содержащие кислород, азот, водород, бор, серу и галоген.

72. Устройство по п.67, **отличающееся тем, что** покрытие содержит оксид серебра и, необязательно, абсорбированные или уловленные атомы или молекулы, содержащие кислород.

73. Устройство по п.53, **отличающееся тем, что** антимикробный металл является серебром, или сплавом, или соединением, содержащим серебро.

74. Устройство по п.53, **отличающееся тем, что** покрытие сформировано осаждением

из паровой фазы в условиях, которые ограничивают диффузию в процессе осаждения и которые ограничивают отжиг или рекристаллизацию после осаждения.

75. Устройство по п.74, **отличающееся тем, что** покрытие формируют физическим осаждением из паровой фазы.

76. Устройство по п.75, **отличающееся тем, что** материал является покрытием из одного или более антимикробных металлов, сформированных на медицинском устройстве путем вакуумного испарения, распыления, магнетронного распыления или ионного осаждения.

77. Устройство по п.76, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют в таких условиях, что отношение температуры медицинского устройства к температуре плавления осаждаемого металла или соединения металла поддерживается на уровне менее 0,5.

78. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** отношение поддерживается на уровне менее 0,3.

79. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют таким образом, что угол падения потока покрытия на покрываемое медицинское устройство меньше 75°.

80. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем электродугового испарения при давлении окружающего воздуха или рабочего газа, превышающем приблизительно 0,001 Па (0,01 мТорр).

81. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем испарения с рассеянием газа при давлении рабочего газа, превышающем приблизительно 3 Па (20 мТорр).

82. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем распыления при давлении рабочего газа, превышающем приблизительно 10 Па (75 мТорр).

83. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем магнетронного распыления при давлении рабочего газа, превышающем приблизительно 1 Па (10 мТорр).

84. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем ионного осаждения при давлении, превышающем приблизительно 30 Па (200 мТорр).

85. Устройство по п.77, **отличающееся тем, что** осаждение осуществляют путем магнетронного распыления при давлении рабочего газа, превышающем приблизительно 4 Па (30 мТорр).

86. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** антимикробный металл является серебром, или сплавом, или соединением, содержащим серебро.

87. Способ по п.40, **отличающийся тем, что** покрытие является композиционным покрытием, сформированным совместным, последовательным или реактивным осаждением, антимикробного металла в матрице с атомами или молекулами материала, отличного от антимикробного металла, так, что атомы или молекулы другого материала создают атомную неупорядоченность в матрице.

88. Способ по п.87, **отличающийся тем, что** другой материал выбирают из атомов или молекул, содержащих кислород, водород, азот, бор, серу и галоген, поглощенных или уловленных в матрице из атмосферы осаждения из паровой фазы.

89. Способ по п.87, **отличающийся тем, что** антимикробный металл является серебром, причем другой материал выбирают из атомов или молекул, содержащих кислород, водород, азот, бор, серу и галоген.

90. Способ по п.87, **отличающийся тем, что** другой материал является оксидом, нитридом, карбидом, боридом, сульфидом, галлидом или гидридом инертного металла, выбранного из группы, состоящей из Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si и Al.

91. Способ по п.87, **отличающийся тем, что** антимикробный металл является серебром или сплавом или соединением, содержащим серебро, а другой материал является оксидом Ta, Ti или Nb.

92. Способ по п.87, **отличающийся тем, что** антимикробный металл является серебром, причем другой материал содержит оксид серебра и, необязательно, абсорбированные или уловленные атомы или молекулы, содержащие кислород.

93. Способ по п.42, **отличающийся тем, что** осаждение осуществляют в таких условиях, что отношение температуры покрываемой поверхности к температуре плавления осаждаемого металла поддерживают на уровне менее 0,3.

94. Способ по п.43 или 44, **отличающийся тем, что** осаждение осуществляют путем магнетронного распыления при давлении рабочего газа, превышающем 4 Па (30 мТорр).

95. Медицинское устройство по п.53, предназначенное для использования в контакте с электролитом на основе спирта или воды, имеющее на своей поверхности антимикробное покрытие, содержащее медицинское устройство, изготовленное из структурного материала, являющегося практически биоинертным, и антимикробное покрытие, на поверхности медицинского устройства, причем указанное покрытие сформировано из одного или более антимикробных металлов и имеет значительную атомную неупорядоченность, так что покрытие при контакте с электролитом на основе спирта или воды высвобождает ионы, атомы, молекулы или кластеры антимикробного металла в электролит на основе спирта или воды при концентрации, достаточной для обеспечения поддерживаемого локализованного антимикробного воздействия, при этом атомная неупорядоченность обеспечивает неравномерности в топографии поверхности и неоднородности в структуре в нанометрическом масштабе и вызываемые высокими концентрациями одного или более точечных дефектов в кристаллической решетке, вакансиями и линейными дефектами, включающими дислокации, промежуточные атомы, аморфные области, границы зерен и субзерен, относительно нормального упорядоченного кристаллического состояния для антимикробного металла.

96. Устройство по п.95, **отличающееся тем, что** атомная неупорядоченность создается в покрытии в условиях, которые ограничивают диффузию, так что в покрытии сохраняется достаточная атомная неупорядоченность, чтобы обеспечить высвобождение атомов, ионов, молекул или кластеров антимикробного металла в электролит на основе спирта или воды с повышенной скоростью относительно его нормального упорядоченного кристаллического состояния.

Таблица I

Антимикробное воздействие различных серебряных и покрытых серебром образцов, определяемое по отношению к

Образец	Содержание серебра	Угол при нанесении	Давление рабочего газа, Па (мТорр)	Скорректированные зоны угнетения (мм)
Катанные листы серебра	99+	-	-	< 0,5
Серебряная проволока				

(0,0045)	99+	-	-	< 0,5
Литая серебряная мембрана	99+	-	-	< 0,5
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	нормальный (90°)	0,9 (7)	< 0,5
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	50°	0,9 (7)	< 0,5
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	10°	0,9 (7)	< 0,5
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	нормальный (90°)	4 (30)	6,3
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	50°	4 (30)	10
Напыленная тонкая пленка серебра	99+	10°	4 (30)	10

Таблица 2

Антимикробное воздействие различных **напыленных** сплавов серебро-медь, определяемое по отношению к

Образец	Содержание серебра	Угол при нанесении (°)	Давление рабочего газа, Па (мТорр)	Скорректированные зоны угнетения (мм)
1	50	нормальный (90°)	1,0 (7,5)	< 0,5
2	50	нормальный (90°)	4 (30)	16
3	50	10	4 (30)	19

Таблица 3

Зависимость концентрации серебра в синтетической моче от времени экспонирования

Время экспонирования (дни)	Рабочее давление аргона 0,9 Па (7 мТорр)	Рабочее давление аргона 4 Па (30 мТорр)
0	Не определяется	Не определяется
1	0,89	1,94
3	1,89	2,36

10	8,14	23,06
----	------	-------

Замечания:

Пленки наносят при нормальном угле осаждения.

«Не определяется» означает < 0,46 мкг/мл

Таблица 4

Поверхностный контроль с помощью напыленного металлического палладия

Образец	Давление осаждения Па (мТорр)	Угол осаждения	Антимикробный контроль
1	0,9 (7 мТорр)	90° (нормальное направление)	Более 90% поверхности покрыто бактериальной культурой
2	0,9 (7 мТорр)	10° (направление по касательной)	20-40% поверхности покрыто бактериальной культурой
3	4 (30 мТорр)	90° (нормальное направление)	Менее 10% поверхности покрыто бактериальной культурой

Таблица 5

Режимы магнетронного распыления на постоянном токе, используемые для нанесения антимикробных покрытий

Образцы, нанесенные в Ag	Образцы, нанесенные в 99% Ag/O
Мощность 0,1 кВт	Мощность 0,5 кВт
Давление аргона, 0,7 Па (5 мТорр)	Давление Ag/O: 5,3 Па (40 мТорр)
Первоначальная температура: 20°C	Первоначальная температура: 20°C
Расстояние катод/анод: 40мм	Расстояние катод/анод: 100 мм
Толщина покрытия: 2500 ангстрем	Толщина покрытия: 3000 ангстрем

Таблица 6

Чувствительность широкого круга микроорганизмов по отношению к покрытым серебром пластинам

Микроорганизм	Источник	Скорректированная зона угнетения (мм)
Staphylococcus epidermidis RS-455	кровь	10
Bacillus licheniformis RS-2138	большая берцовая кость	6
Corynebacterium sp R-594	нога	10
Listeria monocytogenes R-590	кровь	5
Enterococcus faecalis R-113	кость	5
Streptococcus bovis SR-62	кровь	10
Escherichia coli R-1878	моча	11
Klebsiella ozonae R-308/90	брюшная полость	8
Proteus vulgaris 3781	моча	4
Providencia stuartii U-3179	моча	8
Citrobacter freundii U-3122/90	моча	7
Salmonella typhimurium ER-1154	моча	6
Serratia marcescens R-850	мокрота	6
Pseudomonas aeruginosa U-3027	моча	10
Xanthomonas maltophilia 90-10B	неизвестен	9
Aeromonas caviae R-1211	рана	5
Branhamella catarrhalis R-2681	неизвестен	12

Таблица 7

Режимы магнетронного распыления на постоянном токе антимикробных покрытий

Рабочий газ	Давление рабочего газа, Па (мТорр)	Мощность	Температура подложки	Расстояние анод/катод	Скорректированные зоны угнетения
Коммерческий аргон	1,3 (10)	0,5 кВт	-10°C	100 мм	0 мм
Аргон пропущенный через воду	1,3 (10)	0,5 кВт	-10°C	100мм	8 мм