

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 379 989**

51 Int. Cl.:  
**A61L 2/238** (2006.01)  
**A61L 27/30** (2006.01)  
**A61L 29/10** (2006.01)  
**A61L 31/08** (2006.01)  
**C23C 20/04** (2006.01)  
**A01N 59/16** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **06824554 .7**  
96 Fecha de presentación: **16.11.2006**  
97 Número de publicación de la solicitud: **2012839**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **14.01.2009**

54 Título: **Sustratos antimicrobianos novedosos y usos de los mismos**

30 Prioridad:  
**07.04.2006 US 790307 P**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**07.05.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**07.05.2012**

73 Titular/es:  
**BACTIGUARD AB**  
**P.O. BOX 5070**  
**102 42 STOCKHOLM, SE**

72 Inventor/es:  
**OHLANDER, Mattias y**  
**SÖDERVALL, Billy**

74 Agente/Representante:  
**No consta**

ES 2 379 989 T3

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

## DESCRIPCIÓN

Sustratos antimicrobianos novedosos y usos de los mismos.

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere a un nuevo sustrato antimicrobiano con nanopartículas, que hace posible modificar las propiedades de superficie relacionadas con propiedades antimicrobianas de una manera repetible y controlada. Los ejemplos de propiedades de superficie, que pueden modificarse, incluyen hidrofobicidad, adsorción de proteínas y adhesión de bacterias. Los ejemplos de usos del presente sustrato incluyen retardar la colonización de bacterias, impidiendo la transmisión de bacterias y previniendo en particular infecciones intrahospitalarias

Antecedentes

- 10 Siempre se ha deseado modificar características de superficie para lograr propiedades útiles. En particular se desea poder modificar propiedades de superficie que son importantes en relación con objetos antimicrobianos. Ejemplos de modificaciones de superficie conocidas para diferentes fines se exponen a continuación.

- 15 El documento US 6.224.983 da a conocer un artículo con un recubrimiento adhesivo, antimicrobiano y biocompatible que comprende una capa de plata estabilizada mediante exposición a una o más sales de uno o más metales seleccionados del grupo que consiste en platino, paladio, rodio, iridio, rutenio y osmio. El grosor de la capa de plata está en el intervalo de 2-2000 Å (Ångström, Angstrom,  $10^{-10}$  m) e intervalos dados a conocer adicionalmente son 2-350 Å y 2-50 Å. También existen ejemplos de un grosor de la capa de plata de 50 Å, 350 Å, 500 Å y 1200 Å. El sustrato puede ser látex, poliestireno, poliéster, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, polímeros de ABS, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida o caucho sintético.

- 20 El documento US 5.965.204 da a conocer un método para preparar un artículo hecho de un sustrato no conductor que tiene un recubrimiento que comprende una capa de plata, que se ha depositado tras activar la superficie con iones estannosos. También se da a conocer un recubrimiento que comprende además un metal del grupo del platino u oro. El grosor de la capa de plata está en el intervalo de 2-2000 Å e intervalos dados a conocer adicionalmente son 2-350 Å y 2-50 Å. También existen ejemplos de un grosor de la capa de plata de 50 Å, 350 Å, 500 Å y 1200 Å.

- 25 El documento US 5.747.178 da a conocer un artículo hecho depositando una capa de plata. Se dice que la capa es adhesiva, antimicrobiana y biocompatible. La capa de plata puede estabilizarse mediante exposición a una disolución de sal de uno o más metales del grupo del platino u oro. El grosor de la capa de plata está en el intervalo de 2-2000 Å e intervalos dados a conocer adicionalmente son 2-350 Å y 2-50 Å. También existen ejemplos de un grosor de la capa de plata de 50 Å, 350 Å, 500 Å y 1200 Å. El artículo puede estar hecho de látex, poliestireno, poliéster, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, polímeros de ABS, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida o caucho sintético.

- 30 El documento US 5.395.651 da a conocer un método de preparación de un dispositivo antimicrobiano que comprende un material no conductor con un recubrimiento de plata. El recubrimiento también comprende un metal del grupo del platino y/u oro. El método comprende las etapas: 1 activar la superficie que va a recubrirse; 2 depositar plata sobre la superficie; 3 tratar la superficie con una sal de un metal del grupo del platino y/u oro, que debe llevarse a cabo durante un tiempo suficiente para dar como resultado un recubrimiento delgado; 4 aclarar con agua. El tratamiento de la etapa 3 puede utilizar una sal de platino o paladio en combinación con oro. No se dice nada sobre el grosor del recubrimiento del metal del grupo del platino y/u oro. El recubrimiento sólo se describe como un recubrimiento delgado. No se dice nada sobre partículas de metal sobre el recubrimiento de plata. El grosor de la capa de plata está en el intervalo de 2-2000 Å e intervalos dados a conocer adicionalmente son 2-350 Å y 2-50 Å. También existen ejemplos de un grosor de la capa de plata de 50 Å, 350 Å, 500 Å y 1200 Å.

- 35 El documento US 5.320.908 da a conocer un recubrimiento adhesivo, antimicrobiano y biocompatible que consiste esencialmente en una capa de plata recubierta por uno o más metales del grupo del platino u oro. El recubrimiento puede ser transparente al ojo humano. El grosor de la capa de plata está en el intervalo de 2-2000 Å e intervalos dados a conocer adicionalmente son 2-350 Å y 2-50 Å. También existen ejemplos de un grosor de la capa de plata de 50 Å, 350 Å, 500 Å y 1200 Å. El artículo puede estar hecho de látex, poliestireno, poliéster, poli(cloruro de vinilo), poliuretano, polímeros de ABS, policarbonato, poliamida, politetrafluoroetileno, poliimida o caucho sintético.

- 40 El documento US 5 695 857 da a conocer superficies antimicrobianas con varias capas de un primer metal y un segundo metal más noble. El metal activo antimicrobiano puede ser, por ejemplo, platino, oro, plata, zinc, estaño, antimonio y bismuto. El metal más noble puede seleccionarse, por ejemplo, del grupo que consiste en platino, osmio, iridio, paladio, oro, plata y carbono. La superficie debe usarse con fluidos biológicos y cada una de las capas que no están en contacto con el sustrato son discontinuas de manera que la capa que está debajo está expuesta. Un ejemplo de una superficie es plata recubierta con oro o platino. Otros ejemplos son cobre en combinación con plata, cobre en combinación con una aleación de cobre y plata, cobre en combinación con oro o una aleación de plata y cobre en combinación con oro.

- 45 El documento CH 654 738 A5 da a conocer implantes quirúrgicos hechos de acero inoxidable, que está recubierto con una primera capa de cobre y una segunda capa de plata, oro, rodio o paladio. Se describe que la plata tiene una acción bactericida. El documento CH 654 738 A5 da a conocer explícitamente una superficie en la que se recubre el acero in-

oxidable con 10  $\mu\text{m}$  de cobre y 5  $\mu\text{m}$  (50 000  $\text{\AA}$ ) de paladio. Todas las superficies dadas a conocer en el documento CH 654 738 A5 tienen una capa de 10  $\mu\text{m}$  de cobre (100 000  $\text{\AA}$ ) y o bien 10  $\mu\text{m}$  de plata o bien 5  $\mu\text{m}$  de oro o 5  $\mu\text{m}$  de paladio.

- 5 El documento WO 2005/073289 da a conocer fibras hechas de un material compuesto polimérico que comprende nanopartículas de metal. Se indica que muchos metales tienen efectos antimicrobianos. Se mencionan fibras antimicrobianas. Un ejemplo es una fibra hidrófila usada en apósitos para heridas antimicrobianas. Las fibras con propiedades antimicrobianas pueden comprender Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi o Zn o cualquier combinación de los mismos.

#### Breve resumen de la presente invención

- 10 Un problema en el estado de la técnica con respecto a las superficies es cómo proporcionar una superficie que sea, por ejemplo, antimicrobiana, en la que de una manera repetible sea posible modificar la hidrofobicidad, adsorción de proteínas y adhesión de bacterias.

- 15 Los presentes inventores han descubierto que el problema mencionado anteriormente en el estado de la técnica se soluciona mediante un sustrato que tiene una superficie donadora de electrones, caracterizado porque hay partículas de metal sobre dicha superficie, comprendiendo dichas partículas de metal paladio y al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino y en el que la cantidad de dichas partículas de metal es de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

#### Descripción

##### Definiciones

- 20 Antes de dar a conocer y describir en detalle la invención, debe entenderse que esta invención no se limita a las configuraciones, las etapas de procedimiento los y materiales particulares dados a conocer en el presente documento ya que tales configuraciones, etapas de procedimiento y materiales pueden variar algo. También debe entenderse que la terminología empleada en el presente documento se usa sólo con el fin de describir realizaciones particulares y no pretende ser limitativa ya que el alcance de la presente invención está limitado sólo por las reivindicaciones adjuntas y equivalentes de las mismas.

- 25 Debe observarse que, tal como se usa en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una" y "el/la" incluyen referentes plurales a menos que el contexto indique claramente lo contrario.

Los siguientes términos se usan por toda la descripción y las reivindicaciones.

"Adhesión de bacterias" tal como se usa en el presente documento describe el fenómeno en el que bacterias se adhieren a una superficie.

- 30 "Antimicrobiano" tal como se usa en el presente documento abarca la propiedad de inhibir y/o eliminar el crecimiento microbiano.

"Colonización" tal como se usa en el presente documento abarca el establecimiento de colonias de, por ejemplo, bacterias.

- 35 "Ángulo de contacto". Para una gotita dada sobre una superficie sólida el ángulo de contacto es una medición del ángulo formado entre la superficie de un sólido y la línea tangente al radio de la gotita desde el punto de contacto con el sólido.

"Material donador de electrones" tal como se usa en el presente documento abarca un material, que en relación con otro material más noble, tiene la capacidad de transferir electrones al material más noble. Un ejemplo es un metal menos noble junto con un metal más noble.

- 40 "Superficie donadora de electrones" tal como se usa en el presente documento abarca una capa de superficie que comprende un material donador de electrones.

- 45 "Hidrofobicidad" de una superficie tal como se usa en el presente documento describe las interacciones entre la superficie y agua. Las superficies hidrófobas tienen poca o ninguna tendencia a adsorber agua y el agua tiende a "formar gotas" sobre sus superficies. El término hidrofobicidad de una superficie también está vinculado estrechamente con su energía superficial. Mientras que la energía superficial describe las interacciones de la superficie con todas las moléculas, la hidrofobicidad describe las interacciones de la superficie con el agua.

- "Histéresis del ángulo de contacto" tal como se usa en el presente documento es la diferencia entre los valores del ángulo de contacto de avance y retroceso. El ángulo de contacto de avance de una gota de agua sobre una superficie es el ángulo de contacto en el que el límite entre el agua y el aire se desplaza por y moja la superficie, mientras que el ángulo de retroceso es el ángulo de contacto en el que el límite entre el agua y el aire se retira de una superficie mojada previamente.

"Modificar" significa o bien reducir o bien potenciar una propiedad.

“Noble” se usa en el presente documento en un sentido relativo. Se usa para referirse a materiales, incluyendo metales, entre sí dependiendo de cómo interactúan entre sí. Se transfieren electrones desde el material menos noble al material más noble.

5 “Infección intrahospitalaria” tal como se usa en el presente documento describe una enfermedad infecciosa que se propaga en un entorno hospitalario.

“Adsorción de proteínas” tal como se usa en el presente documento abarca el fenómeno en el que proteínas se adhieren a una superficie debido a las fuerzas de atracción globales entre las proteínas y la superficie.

“Sustrato” tal como se usa en el presente documento es la base, que incluye el material que se trata según la presente invención.

10 Descripción detallada de la presente invención

Según la presente invención un sustrato se trata para proporcionarle propiedades deseadas. El sustrato puede estar hecho de una amplia gama de materiales. En una realización el sustrato está hecho de un material, que tiene una superficie donadora de electrones. En una realización alternativa está hecho de un material, que no tiene una superficie donadora de electrones. En el caso de una superficie donadora de electrones las partículas de metal pueden aplicarse directamente sobre la superficie donadora de electrones. En el caso en el que la superficie no es donadora de electrones, debe aplicarse una capa de un material donador de electrones para crear una superficie donadora de electrones.

15 La presente invención comprende un sustrato que tiene una superficie donadora de electrones, caracterizado porque hay partículas de metal sobre dicha superficie, comprendiendo dichas partículas de metal paladio y al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino y en el que la cantidad de dichas partículas de metal es de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Una cantidad preferida de dichas partículas de metal es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Una cantidad particularmente preferida de dichas partículas de metal es de desde aproximadamente 0,01 hasta aproximadamente 1  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

20 O bien el propio sustrato es donador de electrones o bien se aplica una capa de un material donador de electrones sobre el sustrato. En el caso en el que se aplica el material donador de electrones sobre el sustrato, se aplica en una cantidad de desde aproximadamente 0,05 hasta aproximadamente 12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . La presente invención también abarca cantidades mayores.

Un material donador de electrones no tiene necesariamente una superficie donadora de electrones. Un ejemplo es el aluminio, que en el aire obtiene una capa de óxido, que no es una superficie donadora de electrones.

30 El material donador de electrones es cualquier material con la capacidad de formar una superficie donadora de electrones, tal como un polímero conductor o un metal. En el caso de un metal debe ser menos noble que cualquiera de los metales en el grupo que consiste en paladio, oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino.

Un metal preferido para su uso como superficie donadora de electrones es un metal seleccionado del grupo que consiste en plata, cobre y zinc.

En una realización de la presente invención el sustrato es un sustrato polimérico.

35 En una realización el sustrato se selecciona del grupo que consiste en látex, polímeros que comprenden grupos vinilo, silicona, poli(cloruro de vinilo), polipropileno, poliuretano, poliéster, copolimerizados de etileno-acetato de vinilo, poliestireno, policarbonato, polietileno, poliacrilato, polimetacrilato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, poliamida y poliimida, o mezclas de los mismos.

40 En otra realización de la presente invención el sustrato se selecciona del grupo que consiste en un polímero natural, un polímero degradable, un polímero comestible, un polímero biodegradable, un polímero respetuoso con el medio ambiente y un polímero de calidad médica.

En otra realización de la presente invención el sustrato es un metal.

Un metal preferido para el sustrato se selecciona del grupo que consiste en acero inoxidable, acero de calidad médica, titanio, titanio de calidad médica, cobalto, cromo y aluminio, o mezclas de los mismos.

45 En otra realización de la presente invención el sustrato se selecciona del grupo que consiste en vidrio, minerales, zeolitas, piedra y cerámica.

En otra realización de la presente invención el sustrato se selecciona del grupo que consiste en papel, madera, fibras tejidas, fibras, fibras de celulosa, cuero, carbono, fibras de carbono, grafito, politetrafluoroetileno y poliparafenilentereftalamida.

50 En otra realización de la presente invención el sustrato tiene la forma de una partícula.

En una realización de la presente invención se proporciona un objeto que comprende un sustrato según la presente invención. Ejemplos de un objeto que comprende un sustrato según la presente invención son dispositivos médicos, instrumentos médicos, artículos desechables, artículos médicos desechables.

5 Las partículas siempre deben comprender paladio. Además de paladio hay al menos otro metal. Puede usarse una razón de paladio con respecto a otros metales en las partículas de metal de desde aproximadamente 0,01:99,99 hasta aproximadamente 99,99:0,01 en la presente invención. Se prefiere una razón de desde aproximadamente 0,5:99,5 hasta aproximadamente 99,8:0,2. Las razones particularmente preferidas son de desde aproximadamente 2:98 hasta aproximadamente 95:5. Las razones muy particularmente preferidas son de 5:95 a 95:5. En otra realización las razones son de desde aproximadamente 10:90 hasta aproximadamente 90:10.

10 En una realización de la presente invención dichas partículas de metal, además de paladio, comprenden oro.

Los presentes inventores han descubierto que se logran propiedades ventajosas cuando dichas partículas de metal tienen un tamaño promedio de desde aproximadamente 10 hasta aproximadamente 10000 Å.

En una realización los tamaños promedio para dichas partículas de metal son de desde aproximadamente 100 hasta aproximadamente 600 Å.

15 En otro aspecto de la presente invención se proporciona un objeto que comprende cualquiera de los sustratos descritos en el presente documento.

También se proporciona un dispositivo médico que comprende cualquiera de los sustratos descritos en el presente documento.

20 También se proporciona un artículo desechable que comprende cualquiera de los sustratos descritos en el presente documento.

La presente invención también proporciona un artículo dental, así como equipo dental, implantes dentales y dispositivos dentales, que comprenden cualquiera de los sustratos descritos en el presente documento.

25 La cantidad aplicada de las partículas de metal se expresa en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  y debe tenerse en cuenta que las partículas de metal no forman una capa de cobertura, sino que en su lugar son partículas o agrupamientos distribuidos uniformemente sobre dicha superficie donadora de electrones.

30 Una capa aplicada de un material donador de electrones se aplica preferiblemente de manera que sea uniforme, esencialmente sin aglomerados o agrupamientos sobre la superficie. Si la capa de superficie donadora de electrones es homogénea y uniforme la cantidad aplicada en  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  puede convertirse en un grosor en Å. Una cantidad aplicada de 0,05-4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  corresponde a aproximadamente 4,8-380 Å, 0,5-8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  corresponde a aproximadamente 48-760 Å y 0,8-12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  corresponde a aproximadamente 76-1140 Å.

En una realización de la presente invención la superficie donadora de electrones es una capa de plata esencialmente pura disponible comercialmente, que no excluye la posibilidad de pequeñas cantidades de impurezas.

35 Si el sustrato no tiene una superficie donadora de electrones y por tanto es necesaria una deposición de una capa de superficie donadora de electrones, se realiza la deposición usando un método seleccionado del grupo que consiste en deposición química en fase de vapor, bombardeo catódico y deposición de metal a partir de una solución que comprende una sal de metal. Una capa uniforme esencialmente sin agrupamientos o aglomerados es el resultado de la deposición. Preferiblemente la deposición se lleva a cabo de manera que la primera capa tenga una buena adhesión al sustrato.

40 Ahora se describe una realización de la presente invención para la preparación del sustrato recubierto. Para los sustratos que no tienen una superficie donadora de electrones el método comprende las etapas de:

1. pretratar
2. aclarar
3. activar
4. depositar una superficie donadora de electrones
- 45 5. aclarar
6. depositar partículas de metal
7. aclarar
8. secar

Para objetos con una superficie donadora de electrones el método comprende las etapas de

1. aclarar
2. depositar partículas de metal
3. aclarar
- 5 4. secar

A continuación, se describe en más detalle una realización de las etapas 1 a 8 para sustratos que no tienen una superficie donadora de electrones.

10 El pretratamiento puede realizarse en una disolución acuosa de una sal estannosa que contiene de 0,0005 a 30 g/l de iones estannosos. El pH es de 1 a 4 y se ajusta mediante ácido clorhídrico y/o sulfúrico. El tiempo de tratamiento es de 2-60 minutos a temperatura ambiente. Tras el pretratamiento se aclara la superficie en agua desmineralizada, pero no se seca.

15 Se transfiere el sustrato activado y aclarado a la disolución de deposición. La disolución de deposición tiene un pH de no menos de 8. Incluye una sal de metal seleccionada del grupo que consiste en una sal de plata, una sal de zinc y una sal de cobre. En una realización de la presente invención la sal es nitrato de plata ( $\text{AgNO}_3$ ). Se usa la sal de metal en una cantidad eficaz de no más de aproximadamente 0,10 gramos por litro, de manera preferible aproximadamente 0,015 gramos por litro. Si el contenido en metal es superior a aproximadamente 0,10 gramos por litro, el metal elemental puede formarse de manera no uniforme, en la disolución o en las paredes del recipiente. Si el contenido en metal es inferior a una cantidad eficaz, no hay suficiente metal para formar una película en el tiempo deseado.

20 Un segundo componente de la disolución de deposición es un agente de reducción que reduce la sal que contiene metal para dar metal elemental. El agente de reducción debe estar presente en una cantidad suficiente para lograr la reducción química. Los agentes de reducción aceptables incluyen formaldehído, sulfato de hidrazina, hidróxido de hidrazina y ácido hipofosfórico. En una realización de la presente invención está presente en una cantidad de aproximadamente 0,001 mililitros por litro de disolución. Una concentración demasiado grande del agente de reducción provoca la deposición del metal por toda la disolución y sobre las paredes del recipiente, aunque una concentración demasiado pequeña puede dar como resultado una formación insuficiente de metal sobre el sustrato. Un experto en la técnica puede determinar a la luz de esta descripción mediante experimentación rutinaria la cantidad deseada de agente de reducción.

25 Otro componente de la disolución de deposición es un agente de control de deposición que está presente en una cantidad suficiente para ralentizar la reacción de deposición para evitar que el metal reducido precipite directamente de la disolución como un polvo metálico fino, o que precipite sobre las paredes del recipiente. Los agentes de control de deposición factibles incluyen azúcar invertido, también conocido como invertosa, ácido succínico, citrato de sodio, acetato de sodio, hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, tartrato de sodio, tartrato de potasio y amoníaco. El agente de control de deposición está preferiblemente presente en una cantidad de aproximadamente 0,05 gramos por litro de disolución. Si hay demasiado poco, puede producirse la precipitación de agrupamientos metálicos en lugar de una superficie metálica uniforme. Si hay demasiado, la sal que contiene metal puede pasar a ser demasiado estable para la precipitación deseada sobre el sustrato de interés.

30 Las concentraciones del agente de reducción y el agente de control de deposición se ajustan según sea necesario para lograr los resultados deseados, dependiendo del material del sustrato, el grosor de película deseado, las condiciones de deposición y la concentración de metal en la disolución. Por ejemplo, para películas delgadas la concentración de sal de metal será relativamente baja, como lo serán las concentraciones del agente de reducción y el agente de control de deposición. Un experto en la técnica puede determinar a la luz de esta descripción mediante experimentación rutinaria la cantidad deseada de agente de control de deposición.

35 En la preparación de la disolución de deposición, cada uno de los componentes de la disolución se disuelve preferiblemente de manera individual en agua desmineralizada. Entonces se mezclan las diversas disoluciones previas y se diluyen cuando sea necesario, en las cantidades correctas para lograr las concentraciones mencionadas anteriormente.

45 La combinación de una sal de metal y el agente de reducción permite reducir el metal de la sal a un estado adecuado para depositarse sobre la superficie del sustrato. Este método es particularmente beneficioso para lograr una buena adhesión de la película de metal completa a la superficie del sustrato. Una buena adhesión es importante en casi todos los usos.

50 Se expone la superficie de sustrato a la disolución de deposición mediante cualquier procedimiento apropiado. Normalmente se prefiere la inmersión en la disolución, pero la disolución puede aplicarse mediante cualquier técnica conveniente tal como pulverización o aplicación con brocha. La película de metal se deposita uniformemente a partir de la disolución a una velocidad que puede controlarse mediante la concentración de la sal de metal. Si se requiere una película delgada, la temperatura de deposición se mantiene suficientemente baja de manera que la deposición sea lenta de manera controlable. También pueden aplicarse otros métodos de aplicación de una capa de metal que actúa como su-

perficie donadora de electrones en la presente invención. Otros modos de lograr una superficie donadora de electrones son deposición química en fase de vapor y bombardeo catódico.

5 Tras la deposición de metal descrita anteriormente el sustrato tiene una superficie donadora de electrones que consiste en un metal. Esta deposición de metal es sólo necesaria si el sustrato no tiene una superficie donadora de electrones desde el inicio. Si el sustrato ya tiene una superficie donadora de electrones, las partículas de metal pueden depositarse sobre la superficie sin la adición extra de una capa de metal. En este último caso se limpia el sustrato a fondo antes de la aplicación de las partículas.

La siguiente etapa en el método de fabricación es la deposición de partículas de metal.

10 En una realización se usan suspensiones coloidales de metales para obtener partículas que comprenden paladio y al menos otro metal sobre la superficie. Las partículas de metal se depositan a partir de una suspensión de las partículas deseadas. La composición de las partículas de metal en la suspensión se ajusta según el valor preferido. El sustrato con la superficie donadora de electrones se sumerge en la suspensión de partículas de metal durante un periodo de tiempo de desde aproximadamente pocos segundos hasta aproximadamente pocos minutos o más.

15 La suspensión de partículas de metal puede fabricarse de varias maneras. En una realización la suspensión de partículas de metal se prepara a partir de una disolución acuosa de una sal de metal que se reduce en condiciones tales que se forman partículas de metal de un tamaño deseado. El mezclado de una cantidad adecuada de sal de metal, agente reductor y agente estabilizante consigue esto. Los mismos agentes reductores y agentes estabilizantes descritos anteriormente pueden usarse cuando se prepara la suspensión de partículas. Un experto en la técnica puede determinar a la luz de esta descripción mediante experimentación rutinaria la cantidad deseada de agente reductor y agente estabilizante para obtener el tamaño de partícula deseado. En una realización alternativa se usa una suspensión coloidal de partículas de metal disponible comercialmente. Se usan partículas de metal de la composición deseada para preparar la suspensión.

25 En una realización la suspensión de partículas de metal se prepara diluyendo con agua desmineralizada una disolución coloidal concentrada disponible comercialmente de partículas de metal que comprenden paladio y al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino. Se trata el sustrato con la suspensión durante un periodo de tiempo de desde aproximadamente pocos segundos hasta aproximadamente pocos minutos o más. Tras el tratamiento se aclara el sustrato en un disolvente o agua tal como agua desmineralizada y se deja secar a temperatura ambiente.

30 En una realización no limitativa particular las partículas de metal disponibles comercialmente consisten en el 75% de paladio y el 25% de oro.

Por tanto según la presente invención, puede obtenerse un sustrato con una superficie deseada particular. Por ejemplo, puede prepararse un sustrato que tiene una superficie donadora de electrones de plata con partículas que consisten en el 75% de paladio y el 25% de oro, o una superficie donadora de electrones de cobre con partículas que consisten en el 85% de paladio y el 15% de rutenio.

35 Una de las ventajas ofrecidas por el método repetible y flexible aunque controlado para producir tales sustratos es que puede producirse una amplia variedad de sustratos. Tal como se describe adicionalmente en el presente documento, determinados sustratos tienen propiedades mejoradas con respecto a los sustratos existentes. Por ejemplo un sustrato particular según la presente invención puede producir modificaciones sorprendentes y ventajosas de la hidrofobicidad de un sustrato al que se le aplica. Otras propiedades que pueden modificarse de esta manera mediante sustratos según la reivindicación 1 incluyen adsorción de proteínas y adhesión de bacterias.

40 Es decir, es posible ajustar el tamaño de partícula, la composición de las partículas y la cantidad de partículas para modificar las propiedades de superficie de objetos a los que se les aplica el sustrato.

45 Los presentes inventores han descubierto que es posible lograr esto usando un sustrato según la reivindicación 1. En particular es posible ajustar el tamaño de partícula, la composición de las partículas y la cantidad de partículas para modificar las propiedades de superficie.

Los sustratos según la presente invención pueden usarse para muchos fines. Son adecuados para su uso en cualquier aplicación en la que se desee modificar la hidrofobicidad, la adsorción de proteínas y la adhesión de bacterias de un sustrato.

50 Las propiedades del sustrato pueden tanto reducirse como aumentarse. Por tanto se proporcionan objetos que presentan al menos una zona que potencia una característica, y al menos una zona que reduce una característica. Un ejemplo es un objeto con una zona que reduce la adsorción de proteínas y una zona que potencia la adsorción de proteínas.

Un sustrato según la presente invención también comprende un sustrato que tiene una superficie donadora de electrones, con partículas de metal sobre dicha superficie, comprendiendo dichas partículas de metal paladio, en el que la cantidad de dichas partículas de metal es de desde aproximadamente 0,001 hasta aproximadamente 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para modificar la adsorción de proteínas a un objeto que comprende dicho sustrato.

La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para modificar la adhesión bacteriana a un objeto que comprende dicho sustrato.

5 La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para impedir el crecimiento bacteriano.

La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para impedir la colonización de bacterias.

10 La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para impedir la transmisión de bacterias. La transmisión de infecciones bacterianas se previene impidiendo la transmisión de bacterias. Ejemplos de objetos usados en este contexto son pasamanos, botones, interruptores, equipo hospitalario, instrumentos quirúrgicos, instrumentos médicos, equipo de cocina y todos los demás objetos que puedan transmitir bacterias.

15 La presente invención proporciona el uso de un sustrato según la presente invención para prevenir la transmisión de una infección intrahospitalaria. Un objeto que comprende un sustrato según la presente invención puede usarse en cualquier contexto en el que se desea prevenir la transmisión de una infección bacteriana. Impedir la transmisión de bacterias y la prevención por tanto de infecciones bacterianas prevendrá en particular las infecciones intrahospitalarias.

Ejemplos

Ejemplo 1

Hidrofobicidad de la superficie como una función de la cantidad de partículas de metal

20 Se depositó una capa uniforme de plata sobre un sustrato de vidrio según el siguiente método. Se sumergió el sustrato en una disolución de limpieza de ácido crómico durante 5 minutos a 58°C, seguido por aclarado en agua desmineralizada. Se activó la superficie del sustrato mediante inmersión en una disolución de cloruro estannoso acuoso y entonces se aclaró en agua desmineralizada. Entonces se recubrió de manera electrolítica la superficie del sustrato con una capa  
25 uniforme de plata mediante inmersión en 3 disoluciones de deposición que comprendían iones de plata. Esto produjo una superficie de plata con una cantidad aplicada de 1,2 µg/cm<sup>2</sup> correspondiente a un grosor de aproximadamente 115 Å. Posteriormente se depositaron partículas que consistían en el 23% de paladio y el 77% de oro sobre la primera superficie de plata mediante inmersión en una suspensión diluida que comprendía partículas de metal de oro/paladio. Se preparó la suspensión de partículas de metal reduciendo una sal de oro y una sal de paladio con un agente reductor y estabilizando la suspensión con un agente estabilizante. Posteriormente se aclaró el sustrato en agua desmineralizada y  
30 se secó.

Se prepararon sustratos con diferentes cantidades de partículas depositadas usando el método expuesto anteriormente. Las cantidades de partículas eran de 0, 0,02, 0,11, 0,15 y 0,19 µg/cm<sup>2</sup> respectivamente. Para la muestra con 0 µg/cm<sup>2</sup> no se depositaron partículas sobre la superficie y por tanto consistía en una superficie de plata.

35 Se midió el ángulo de contacto estático de una gota de agua en equilibrio sobre los diferentes sustratos. Se midieron los ángulos de contacto de avance y retroceso usando la técnica de Wilhelmy.

La diferencia entre los valores del ángulo de contacto de avance y retroceso se denomina la histéresis del ángulo de contacto y se calculó para las mediciones. El resultado del experimento se representa en la tabla 1.

Tabla 1.

Cantidad de partículas (µg/cm <sup>2</sup> )	Ángulo de contacto estático (grados)	Histéresis del ángulo de contacto (grados)
0	52	70
0,02	50	77
0,11	56	75
0,15	62	80
0,19	62	84

40 Por tanto se modifica la hidrofobicidad de superficie del sustrato mientras que la superficie presenta otras varias propiedades útiles, tales como propiedades antimicrobianas, inherentes a los sustratos según este ejemplo.



Ejemplo 2

Adsorción de proteínas como una función de la cantidad de partículas de metal

Se depositó una capa uniforme de plata sobre un sustrato de dióxido de silicio. Se sumergió el sustrato en una disolución de limpieza de ácido sulfúrico al 20% durante 10 minutos a temperatura ambiente, seguido por aclarado en agua desmineralizada. Se activó la superficie del sustrato mediante inmersión en una disolución acuosa de cloruro estannoso y entonces se aclaró en agua desmineralizada. Entonces se recubrió de manera electrolítica la superficie del sustrato con una capa uniforme de plata mediante inmersión en 4 baños de disoluciones de deposición que comprendían iones de plata. Esto produjo una superficie de plata con una cantidad aplicada de 0,8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  correspondiente a un grosor de aproximadamente 77 Å. Posteriormente se depositaron partículas que consistían en el 95% de paladio y el 5% de oro sobre la primera superficie de plata mediante inmersión en una suspensión diluida de partículas de Pd/Au. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,05, 0,12, 0,48 y 0,59  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  respectivamente. Se aclaró el sustrato en agua desmineralizada y se secó.

Se estudió la adsorción de fibrinógeno mediante la técnica QCM-D. El fibrinógeno es una glicoproteína sintetizada en el hígado y se encuentra en plasma sanguíneo. QCM-D es un microbalanza de cristal de cuarzo con monitorización de disipación.

En la tabla 2 se muestra la cantidad de fibrinógeno adsorbida como una función de las partículas de metal aplicadas.

Tabla 2.

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

Ejemplo 3

Crecimiento de bacterias como una función de la cantidad de partículas de metal

Se depositaron nanopartículas de paladio/oro en diferentes cantidades sobre una capa de base de plata, siguiendo el método expuesto en el ejemplo 1. Las partículas comprendían el 95% de paladio y el 5% de oro. Se mantuvo constante la cantidad de plata en la capa de base para todas las muestras. Por tanto se varió la cantidad de partículas de Pd/Au depositadas. Se estudió el crecimiento de bacterias como una función de la cantidad de nanopartículas depositadas (Pd/Au) usando el siguiente método:

Se situaron las muestras recubiertas en recipientes universales. Se incluyeron triplicados para cada condición de prueba, se añadieron 10 ml de orina artificial (AU) que contenía *E. coli* inoculado (aproximadamente  $10^5$  UFC/ml) a cada uno y se incubaron horizontalmente con agitación suave a 37°C durante 4 horas. Tras 4 horas se retiraron los recipientes universales de la incubación. Se retiraron las muestras y se realizaron recuentos de UFC (unidad formadora de colonia) de cada recipiente universal llevando a cabo diluciones de 10 veces en agua destilada estéril y sembrando en placa 100  $\mu\text{l}$  sobre un tercio de una placa de agar nutritivo. Se incubaron éstos durante 16 - 24 horas a 37°C y se contaron las colonias. Se calculó la reducción en logaritmo de UFC/ml frente un control y se muestra en la tabla 3.

Tabla 3

Cantidad de nanopartículas (Pd/Au) ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Reducción en logaritmo de lectura de UFC/ml frente a control
0,78	6,5
0,84	7,0
1,03	6,0
1,10	6,5
1,74	5,3

2,35	4,9
2,41	4,6

Ejemplo 4

Crecimiento microbiano para varias especies

5 Se depositaron nanopartículas de paladio/oro en diferentes cantidades sobre una capa de base de plata sobre un sustrato de silicona, siguiendo el método expuesto en el ejemplo 1. Las partículas comprendían el 95% de paladio y el 5% de oro. Se mantuvo constante la cantidad de plata en la capa de base para todas las muestras. La cantidad de partículas de Pd/Au depositadas era de 0,36 µg/cm<sup>2</sup>. Se estudiaron las propiedades antimicrobianas para diferentes cepas bacterianas.

10 Se eligieron especies de microorganismos con el objetivo de examinar una gama de patógenos comunes (aislados clínicos) implicados en la transmisión de bacterias e infecciones intrahospitalarias, concretamente *Escherichia coli* (*E. coli*), *Pseudomonas aeruginosa* (*P. aeruginosa*), *Enterococcus spp*, *Klebsiella* y *Candida*.

Se colocaron las muestras de silicona recubiertas con Pd/Au en recipientes universales. Se incluyeron triplicados para cada condición de prueba. Se añadieron 10 ml de orina artificial que contenía organismos inoculados (aproximadamente 10<sup>5</sup> UFC/ml) a cada uno y se incubaron horizontalmente con agitación suave a 37°C durante 24 horas.

15 Tras 24 horas se retiraron los recipientes universales de la incubación. Se retiraron las muestras, se drenaron sobre toallas de papel y entonces se colocaron en recipientes universales que contenían 20 ml de PBS + Tween y se sonicaron durante 1,5 minutos.

20 Se realizaron recuentos de UFC de cada recipiente universal llevando a cabo diluciones de 10 veces en agua destilada estéril y sembrando en placa 100 µl sobre un tercio de una placa de agar nutritivo. Se incubaron éstos durante 16 - 24 horas a 37°C y se contaron las colonias. En la tabla 4 se muestra la reducción de bacterias en comparación con la muestra de silicona no recubierta. Cuanto mayor es el valor, mayor es la reducción.

Tabla 4.

	Reducción frente a control (Log de UFC/cm)				
	<i>E. coli</i>	<i>P. aeruginosa</i>	<i>Enterococcus</i>	<i>Klebsiella</i>	<i>Candida</i>
Silicona no recubierta	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
Silicona recubierta con partículas de Pd/Au	1,64	2,53	3,88	1,37	2,52

Ejemplo 5

Adhesión primaria y recuperación celular de *P. aeruginosa*

25 Se depositaron nanopartículas de paladio/oro en diferentes cantidades sobre una capa de base de plata, siguiendo el método expuesto en el ejemplo 1. Se mantuvo constante la cantidad de plata en la capa de base para todas las muestras. Se varió la cantidad de Au y Pd en las partículas según la tabla 5.

30 Se expusieron las muestras a *P. aeruginosa* GSU-3 radiomarcada y se dejó que incubara durante un periodo de dos horas.

Se determinaron las células unidas primarias sobre las muestras y la recuperación celular (capacidad para que las células se recuperen). El método empleado en este estudio era el descrito en M. M. Gabriel *et al.*, Current Microbiology, vol. 30 (1995), págs. 17-22, mutatis mutandis. Se resumen los resultados en la tabla 5 a continuación.

35

Tabla 5

			Adhesión primaria	Recuperación celu- lar
N.º de muestra	Cantidad de Au ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	Cantidad de Pd ( $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ )	UFC/ $\text{mm}^2$	Reducción en por- centaje
1	0,08	1,17	$2,45 \cdot 10^4$	93
2	0,31	0,95	$2,8 \cdot 10^4$	95,3
3	1,01	0,56	$3,2 \cdot 10^4$	89,9
4	1,1	0,26	$3,45 \cdot 10^4$	93
5	0,98	0,02	$3,4 \cdot 10^4$	94,4
Control de silicona (recubierta)	0	0	$4,85 \cdot 10^4$	0

Ejemplo 6

5 En primer lugar se aclaró una red de material textil de poliéster en una disolución de hidróxido de potasio al 5% durante 5 min. a 30°C. Tras el aclarado repetido en agua desmineralizada se sumergió el sustrato en una disolución acidificada de 1 g/l de cloruro estannoso a temperatura ambiente durante 10 min. Tras aclarar en agua desmineralizada se empapó en un baño de recubrimiento electrolítico que contenía 2 g/l de sulfato de cobre, 5 g/l de hidróxido de sodio, 50 g/l de citrato de sodio y 0,005 ml/l de formaldehído durante 10 min. a 35°C. Se obtuvo una capa de cobre de aproximadamente 200 Å y tras un nuevo aclarado en agua desmineralizada se sumergió el sustrato en una suspensión de partículas que comprendía 0,05 g/l de cada una de las partículas de paladio y partículas de oro. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 7

15 Se limpió un sustrato de PMMA en ácido clorhídrico al 5% durante 2 min. y entonces se aclaró en agua desmineralizada antes de la inmersión en una disolución que contenía 0,02 g/l del ion estannoso a un pH de 2,5. Tras el aclarado se sumergió el sustrato en una disolución que contenía 0,005 g/l de iones de plata, 0,02 ml/l de amoníaco, 0,05 g/l de hidróxido de potasio y 0,0005 ml/l de formaldehído durante 5 min. a temperatura ambiente. Esto proporcionó una superficie con 0,12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  de plata. Tras el aclarado se sumergió en una suspensión de partículas que comprendía 0,005 g/l de partículas de paladio y 0,002 g/l de partículas de oro. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,05  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 8

20 Se sumergió un sustrato de poliimida no tejida en una disolución al 12% de NaOH a 40°C durante 10 min. Tras el aclarado repetido en agua desmineralizada se sumergió en una disolución alcohólica que contenía 0,5 g/l de cloruro estannoso durante 5 min. a temperatura ambiente. Tras el aclarado se empapó en un baño de cobre según el ejemplo 3. Se obtuvo una capa de cobre de 2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Tras el aclarado se sumergió en una suspensión que comprendía un 1% de partículas de Pd y un 0,2% de partículas de oro, se calculado con respecto al peso de la suspensión total. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 9

30 Se limpió un material textil de nailon en NaOH al 5% durante 10 min. a 40°C y tras el aclarado en agua desmineralizada se sumergió en una disolución de 0,6 g/l de cloruro estannoso a pH 2,2 durante 15 min. a temperatura ambiente. Después de esto la superficie comprendía una cantidad de plata de 0,8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ . Tras un nuevo aclarado se sumergió en un baño de plata según el ejemplo 2 y luego tras un nuevo aclarado se sumergió en una suspensión que comprendía un 1% de partículas de Pd y un 0,05% de partículas de Au. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 10

35 Se trató un sustrato de aluminio en una disolución de ácido nítrico al 10% y ácido fluorhídrico al 3% a 60°C durante 20 min. Tras el aclarado, se sumergió el sustrato en una disolución acidificada de 3 g/l de cloruro estannoso y tras un nuevo aclarado en un baño de plata según el ejemplo 2. Tras esta etapa se obtuvo una cantidad de aproximadamente 80 Å de plata sobre la superficie. Tras otro aclarado se sumergió el sustrato en una suspensión que comprendía un 1% de partículas de Pd y un 2% de partículas de Au. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,7  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 11

5 Se atacó químicamente un sustrato de PTFE en una disolución acuosa de hidróxido de sodio durante 5 min. Tras el aclarado y secado se sumergió en una disolución que contenía 0,7 g/l de cloruro estannoso durante 20 min. a temperatura ambiente. Tras el aclarado se sumergió el sustrato en un baño de recubrimiento electrolítico que contenía 0,2 g/l de nitrato de plata, 0,5 ml/l de amoníaco e hidróxido de sodio hasta pH 10,5 durante 5 min. Tras esta etapa se obtuvo una cantidad de aproximadamente 2,2  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  de plata sobre la superficie. Tras un nuevo aclarado se sumergió en una suspensión que comprendía un 3% de partículas de Pd y un 0,1% de partículas de Au durante 5 min. a temperatura ambiente. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,03  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 12

10 Se aclaró una placa de vidrio en ácido sulfúrico al 10% y ácido fluorhídrico al 1% a temperatura ambiente durante 15 min. Tras el aclarado se sumergió en una disolución de fluoruro estannoso al 1% y tras un nuevo aclarado se sumergió en un baño de plata según el ejemplo 2. Tras esta etapa se obtuvo una cantidad de aproximadamente 140 Å de plata sobre la superficie. Tras un nuevo aclarado se sumergió en una suspensión que comprendía un 1% de partículas de rutenio y un 2% de partículas de paladio. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,25  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

15 Ejemplo 13

Se sumergió un sustrato de acero inoxidable en una disolución de ácido nítrico al 15% y HF al 5% a temperatura ambiente durante 30 min. y entonces se aclaró en agua desmineralizada. El procedimiento continuó siguiendo las etapas en el ejemplo 11. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,9  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

Ejemplo 14

20 Se limpió una varilla de titanio en una disolución de ácido nítrico al 18% y HF al 2% durante 20 min. a temperatura ambiente. Se realizaron la aplicación de una superficie donadora de electrones y la aplicación de partículas de metal como en el ejemplo 11. La cantidad aplicada de partículas de metal era de 0,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

## REIVINDICACIONES

1. Sustrato que tiene una superficie donadora de electrones, **caracterizado porque** hay partículas de metal sobre dicha superficie, comprendiendo dichas partículas de metal paladio y al menos un metal seleccionado del grupo que consiste en oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino, y en el que la cantidad de dichas partículas de metal es de desde 0,001 hasta 8  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ , para su uso en la prevención de infecciones intrahospitalarias.
2. Sustrato según la reivindicación 1, en el que dicha superficie donadora de electrones es una capa de un material donador de electrones que se aplica en una cantidad de 0,05 a 12  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .
3. Sustrato según la reivindicación 2, en el que dicha capa donadora de electrones es un metal que es menos noble que cualquiera de los metales en el grupo que consiste en paladio, oro, rutenio, rodio, osmio, iridio y platino.
4. Sustrato según la reivindicación 3, en el que dicha capa donadora de electrones es un metal seleccionado del grupo que consiste en plata, cobre y zinc.
5. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, siendo dicho sustrato un sustrato polimérico.
6. Sustrato según la reivindicación 5, en el que dicho sustrato polimérico se selecciona del grupo que consiste en un polímero natural, un polímero degradable, un polímero comestible, un polímero biodegradable, un polímero respetuoso con el medio ambiente, un polímero de calidad médica, látex, polímeros que comprenden grupos vinilo, silicona, poli(cloruro de vinilo), polipropileno, poliuretano, poliéster, copolimerizados de etileno-acetato de vinilo, poliestireno, policarbonato, polietileno, poliacrilato, polimetacrilato, acrilonitrilo-butadieno-estireno, poliamida y poliimida, o mezclas de los mismos.
7. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, siendo dicho sustrato un metal.
8. Sustrato según la reivindicación 7, en el que dicho metal se selecciona del grupo que consiste en acero inoxidable, acero de calidad médica, titanio, titanio de calidad médica, cobalto y cromo, o mezclas de los mismos.
9. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-4, seleccionándose dicho sustrato del grupo que consiste en vidrio, minerales, zeolitas, piedra y cerámica, papel, madera, fibras tejidas, fibras, fibras de celulosa, cuero, carbono, fibras de carbono, grafito, politetrafluoroetileno y poliparafenilentereftalamida.
10. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-9, teniendo dicho sustrato la forma de una partícula.
11. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-10, en el que la cantidad de las partículas de metal es de desde 0,01 hasta 4  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$ .
12. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-11, en el que la razón de paladio con respecto a metales distintos de paladio en dichas partículas de metal es de desde 0,01:99,99 hasta 99,99:0,01.
13. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-12, en el que dichas partículas de metal, además de paladio, comprenden oro.
14. Sustrato según una cualquiera de las reivindicaciones 1-13, en el que dichas partículas de metal tienen un tamaño promedio de 10-10000 Å, preferiblemente de 100-600 Å.