

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 401 060**

51 Int. Cl.:

A61L 27/34 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.08.2009 E 09785549 (8)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **26.12.2012 EP 2328627**

54 Título: **Recubrimiento antimicrobiano**

30 Prioridad:

29.08.2008 GB 0815731

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

16.04.2013

73 Titular/es:

**SHEFFIELD HALLAM UNIVERSITY (100.0%)
City Campus Howard Street Sheffield
South Yorkshire S1 1WB , GB**

72 Inventor/es:

**WANG, HEMING;
AKID, ROBERT y
SMITH, TOM**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 401 060 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

Recubrimiento antimicrobiano

5 La presente invención se refiere a un recubrimiento derivado de sol-gel antimicrobiano y, en particular aunque no exclusivamente, a una red de óxido orgánico-inorgánico sólida químicamente unida a un sustrato, comprendiendo la red un antimicrobiano capturado de forma liberable dentro de la red de óxido orgánico-inorgánico.

En la mayoría de los países desarrollados y a medida que envejece la población, el número de procedimientos quirúrgicos de artroplastia realizados ha aumentado enormemente durante los últimos 20 años. La artroplastia se refiere a un procedimiento operativo en el que una articulación artrítica o lesionada, o superficie de articulación, es sustituida o remodelada para restaurar la movilidad de la articulación.

10 La forma más satisfactoria y común de la artroplastia es la sustitución quirúrgica de una articulación disfuncional o superficie de articulación con una prótesis. Un ejemplo típico es la artroplastia de cadera total que implica la sustitución de tanto el acetábulo (cavidad de la cadera) como la cabeza y el cuello del fémur.

15 Los procedimientos de artroplastia del tipo indicado anteriormente pueden dividirse en dos tipos generales, concretamente procedimientos cementados y no cementados. En un procedimiento cementado, un cemento óseo tal como poli(2-metilpropenoato de metilo) se usa para unir los componentes protésicos al hueso. Esto proporciona una unión rápida y fuerte entre la prótesis y el hueso. En un procedimiento no cementado se utilizan materiales porosos para crear un implante protésico de forma que se facilite el incremento óseo y, por consiguiente, se proporcione un procedimiento fuerte y directo de fijar biológicamente la prótesis.

20 Se ha encontrado que la artroplastia basada en cemento es desventajosa debido al desgaste del cemento producido por la manipulación de la articulación con el tiempo. Esto conduce a la formación de fisuras por tensión en el cemento y en último lugar a la erosión del cemento y a una articulación inestable. Por tanto, la fijación biológica, sin cemento, es ventajosa, aunque con una tasa de recuperación más lenta debido al tiempo requerido para la fijación biológica (hueso en crecimiento en la prótesis).

25 Otra desventaja más considerable con la artroplastia no cementada es las infecciones posoperatorias. Con procedimientos basados en cemento, un antibiótico se incorpora normalmente dentro de la matriz del cemento para prevenir cualquiera de tales infecciones posoperatorias que son una complicación común. La infección grave explica una modesta proporción de intercambio posquirúrgico o pérdida de la prótesis. La patogénesis de la infección de la articulación protésica resulta de la formación de una bio-película bacteriana resultante de bacterias que se adhieren a la superficie de la articulación protésica.

30 El tratamiento de infecciones de la articulación protésica es normalmente cirugía con administración continuada de antibióticos durante largos periodos de tiempo. Como se indica anteriormente, los procedimientos de artroplastia basada en cemento reducen significativamente el riesgo de infección quirúrgica. En particular, se ha mostrado que el cemento óseo cargado con gentamicina, en aislamiento, reduce la tasa de infección casi un factor de cuatro. El cemento óseo cargado con antibiótico proporciona una dosis profiláctica continua directa al área infectada. Sin embargo, la liberación de antibiótico a la circulación sanguínea debe controlarse de forma que se prevengan las respuestas tóxicas y alérgicas.

35 Por tanto, existe la necesidad de un sustrato, y en particular un sustrato implantable, adecuado para su uso con procedimientos de artroplastia no cementada que presente características antibacterianas para reducir significativamente o eliminar preferentemente infecciones posoperatorias.

40 El documento US2007/0071789 describe dispositivos médicos implantables que comprenden recubrimientos de sol-gel para la liberación controlada de agentes bioactivos (por ejemplo, antimicrobianos). Composiciones de matriz para los recubrimientos pueden comprender un silano orgánicamente modificado derivado de sol-gel y un óxido híbrido que comprende un silano orgánicamente modificado. Silanos orgánicamente modificados pueden añadirse a la mezcla de sol-gel con el fin de modificar las propiedades del recubrimiento. También se desvelan recubrimientos de sol-gel de múltiples capas.

45 El documento DE102005013857 desvela un artículo, tal como un dispositivo médico, recubierto con una capa de sol-gel porosa (preferentemente SiOx-sol-gel) que comprende al menos un agente antimicrobiano en forma de nanopartículas. Adicionalmente pueden incluirse organo-siloxanos en la capa para la mejora de las propiedades del sol-gel.

50 Biomaterials 26 (2005) 917-924 (NABLO B. J. y col.) describe sol-geles que liberan (NO) como recubrimientos antibacterianos para dispositivos ortopédicos. El acero inoxidable de calidad médica está recubierto con una partícula de sol-gel de 40% de N-aminohexil-N-aminopropiltrimetoxisilano y 60% de isobutiltrimetoxisilano y los grupos diamina en estas películas se convierten en donantes de NO de diazeniodiolato.

55 Biomaterials 29 (2008) 963-969 (STOBIE y col.) describe recubrimientos de sol-gel de feniltrietoxisilano dopado con plata como inhibidores de biopelícula para dispositivos médicos (por ejemplo, catéteres, implantes).

El documento WO 2006/115805 y Biomaterials 28 (2007) 1721-1729 (RADIN y col.) desvelan un material compuesto biocompatible para su uso en contacto con fluidos corporales para implantación ortopédica. Los materiales compuestos se forman como un recubrimiento de sol-gel dispuesto en capas sobre un sustrato con un compuesto farmacéuticamente activo incorporado en el recubrimiento. En particular, la capa de sol-gel puede comprender un
5 antibiótico que está configurado para ser liberado tras la implantación del material compuesto de forma que se reduzca el riesgo de infección posquirúrgica.

Sin embargo, existen varias desventajas con recubrimientos de sol-gel antibacterianos convencionales que incluyen principalmente la integridad de tales recubrimientos y la tasa y duración de la liberación del antibiótico *in vivo*.

Por consiguiente, los inventores proporcionan un sustrato que comprende un recubrimiento derivado de sol-gel que está configurado para la liberación controlada de un antimicrobiano. En particular, el recubrimiento está configurado de forma que el antimicrobiano sea capturado dentro de una red de óxido orgánico-inorgánico y sea liberado sólo en el momento apropiado (durante y después de la cirugía), permitiendo que el sustrato se almacene antes de uso, sin perder su funcionalidad antimicrobiana. Como se indica anteriormente, la liberación controlada es de importancia considerable dado el riesgo de respuestas tóxicas y alérgicas al antimicrobiano.

15 El presente recubrimiento derivado de sol-gel está configurado específicamente para encapsular el antimicrobiano y para liberarlo sólo en respuesta a la introducción de un líquido, en particular un líquido biológico, a y de la red de óxido orgánico-inorgánico.

Los inventores proporcionan tanto un procedimiento de preparación del recubrimiento antimicrobiano como un sustrato recubierto con antimicrobiano. Volviendo en primer lugar al procedimiento, la formulación del sol antes de la aplicación sobre el sustrato ha sido optimizada para tanto aumentar el tiempo de almacenamiento disponible del sol antes de la aplicación como para garantizar que no se reduzca la eficacia del recubrimiento de sustrato antimicrobiano, al menos por debajo de niveles requeridos. Por consiguiente, puede proporcionarse un procedimiento preparatorio de dos etapas en el que el antimicrobiano se suspende independientemente en una disolución optimizada para tanto el almacenamiento del antimicrobiano como para prevenir reacciones no deseadas con el sol que es para crear la red porosa en la superficie del sustrato. El sol preparado por separado puede entonces mezclarse con la preparación antimicrobiana poco tiempo antes del recubrimiento.

El sol de óxido orgánico-inorgánico se optimiza de forma que la red de óxido orgánico-inorgánico sólida resultante no impida una liberación controlada continua o de otro modo del antimicrobiano durante y después de la implantación quirúrgica (en la que el sustrato es, por ejemplo, una prótesis). Y, lo que es más importante, el antimicrobiano está
30 inmovilizado dentro del recubrimiento curado seco, que permite que el implante sea manejado y manipulado físicamente por un cirujano durante los procedimientos de artroplastia.

Sin embargo, cuando un fluido, en particular un fluido corporal, se introduce en la red porosa, el antimicrobiano es movilizado para proporcionar la liberación controlada en el paciente. Como se apreciará, es importante optimizar la encapsulación y de hecho la dispersión del antimicrobiano dentro de la mezcla de sol-suspensión antes del recubrimiento de forma que se logre la distribución de concentración deseada de antimicrobiano a través del espesor del recubrimiento. Además, las condiciones de curado también son importantes para garantizar que el antimicrobiano puede moverse por la introducción del fluido.

Los inventores proporcionan un recubrimiento biocompatible que está optimizado para permitir la creación de un recubrimiento grueso que se adhiere firmemente al sustrato. El recubrimiento comprende durabilidad potenciada con respecto a sistemas conocidos que ventajosamente presentan resistencia al desgaste, a la vez que proporcionan una liberación sostenida controlada del compuesto biológicamente activo de la red porosa.

Los inventores se han dado cuenta de que formando el recubrimiento mediante un procedimiento de sol-gel usando un polisiloxano y opcionalmente otros precursores tales como un silano y/o un silicato para el componente de sol se crea una red porosa que es idealmente adecuada como recubrimiento para implantes biológicos tales como prótesis y dispositivos de fijación que incluyen tornillos, pernos, tapones óseos y similares. La utilización de un precursor de polisiloxano, a diferencia de un monómero de siloxano, es ventajosa por varios motivos. En particular, el precursor de polisiloxano proporciona control del espesor de recubrimiento; elevada fuerza de unión con el sustrato; flexibilidad mejorada del recubrimiento; una porosidad controlada de la red; confeccionamiento de la temperatura de curado e hidrofobia; y un recubrimiento no frágil sin fisuras.

El polisiloxano reduce eficazmente el grado de la reacción de condensación y, por consiguiente, la pérdida de disolvente durante el procedimiento de sol-gel. Esto proporciona flexibilidad del recubrimiento potenciada y una estructura no frágil sin fisuras. El espesor del recubrimiento está controlado, ya que el precursor de polisiloxano puede reticularse fácilmente con otras nanopartículas que forman parte de la red resultante. Los agentes de reticulación y los agentes de curado pueden incorporarse en la etapa de sol-gel de forma que se facilite la formación de la red durante la gelación.

El polisiloxano de cadena larga, que es sustancialmente lineal, permite el fácil control de la porosidad. La utilización de polisiloxano lineal también facilita la reticulación entre el esqueleto de Si-O.

En particular, se ha encontrado que la calidad de hidrofobia es particularmente importante para la liberación controlada del antimicrobiano. La calidad de hidrofobia puede confeccionarse por variación de una cualquiera o una combinación de i) la concentración de polisiloxano en el sol-gel (y la red de recubrimiento resultante); ii) la longitud de cadena del polisiloxano; y iii) el grado y la naturaleza de los grupos funcionales que se extienden del polisiloxano.

5 El polisiloxano puede comprender grupos de función /o cadenas laterales funcionalizadas que se extienden desde el esqueleto de Si-O principal. Estos grupos funcionales y cadenas laterales pueden comprender cualquier grupo basado en oxígeno o nitrógeno con cadenas laterales funcionalizadas que comprenden, por ejemplo, grupos acrílico, epoxi u otros grupos funcionalizados que incluyen organosilanos y/o compuestos de silicato orgánico-inorgánico híbridos, siloxano y silano.

10 La combinación sinérgica de los enlaces Si-O y Si-C proporciona la posibilidad de crear recubrimientos porosos gruesos del orden de 5 -10 μm . Esto es a diferencia de películas de sol-gel convencionales en este campo en el que es posible el espesor de recubrimiento máximo no superior a 200 nm sin fracturación no deseable. Y, lo que es más importante, el recubrimiento puede configurarse para seguir en contacto con el sustrato durante periodos de tiempo significativos (del orden de meses o años) antes de la degradación. Por consiguiente, el compuesto farmacéuticamente activo, incorporado dentro de la red porosa, puede liberarse en un entorno biológico durante un periodo de tiempo mucho mayor con respecto a sistemas existentes. La longevidad del recubrimiento también es ventajosa de forma que se evite la corrosión y degradación del implante después de que el compuesto farmacéuticamente activo se haya liberado completamente de la red.

20 El presente recubrimiento puede formarse como un sistema de una única capa o de múltiples capas sobre el sustrato. Y, lo que es más importante, el antimicrobiano es liberado de la red mientras que el recubrimiento se mantiene en el sustrato. Esto es a diferencia de lo propuesto por los sistemas de Radin en los que el mecanismo de liberación es a modo de pérdida y degradación de las regiones externas del recubrimiento. Tales recubrimientos se desvelan como que se disuelven completamente durante un periodo de sólo dos o tres días.

25 Repitiendo las etapas de recubrimiento y curado durante la formación es posible crear un recubrimiento de múltiples capas derivado de sol-gel en el que, por ejemplo, una capa posicionada hacia la superficie de separación del sustrato-recubrimiento comprende diferentes propiedades químicas y/o físicas/mecánicas con respecto a una capa en la región externa del recubrimiento. Y, lo que es más importante, la propiedad hidrófoba del recubrimiento puede confeccionarse por ajuste de las concentraciones relativas de los precursores de silano, silicato y/o polisiloxano de manera que se optimice la tasa de liberación del antimicrobiano de la red y la estabilidad del recubrimiento en el sustrato. Reducciones significativas en los tiempos de curado también son posibles con la presente invención. En particular, los tiempos de curado a temperatura ambiente son inferiores al 50% de los de los sistemas de la técnica anterior de forma que se logre la reticulación/condensación deseada de la red. Pueden alcanzarse tiempos de curado de aproximadamente 1 hora a temperaturas de curado de entre 55° - 75°.

30 Según un primer aspecto de la presente invención se proporciona un sustrato que tiene: un recubrimiento híbrido químicamente unido al sustrato, siendo el recubrimiento obtenible por un procedimiento de sol-gel usando un polisiloxano; comprendiendo el recubrimiento una red basada en polisiloxano de enlaces de silicio-carbono y enlaces de silicio-oxígeno; y un componente antimicrobiano capturado de forma liberable dentro de la red y que puede desactivarse de la red en respuesta a un fluido introducido en el recubrimiento.

35 Preferentemente, la red es una red porosa que permite que el fluido circule dentro y fuera de la red. La porosidad de la red puede controlarse en la etapa de sol-gel del procedimiento de forma que se alcance la tasa de liberación deseada de antimicrobiano.

40 Opcionalmente, el sustrato comprende un metal, en particular acero inoxidable, una aleación basada en titanio, una aleación basada en cobalto y/o una aleación basada en cromo y/o una aleación basada en magnesio. Alternativamente, el sustrato puede comprender una cerámica, un plástico o material basado en mineral. El sustrato puede comprender una herramienta médica o aparato médico asociado al cuidado del paciente y procedimientos quirúrgicos. Además, el sustrato puede comprender una estructura asociada a la preparación de alimentos que incluye, a modo de ejemplo, superficies de preparación de alimentos. Además, el sustrato puede comprender estructuras diseñadas para estar frecuentemente en contacto con líquido, en particular agua, tal como lavabos, inodoros, baños, duchas y baldosas, etc.

45 Opcionalmente, el recubrimiento puede comprender una especie dopante capturada o químicamente unida en la red óxido orgánico-inorgánico híbrido. En particular, el presente recubrimiento se forma preferentemente incorporando nanopartículas en la etapa de sol-gel de la formación del recubrimiento. Las nanopartículas pueden comprender un silano, un silicato y/u otras partículas dopantes tales como $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ e hidroxiapatita. Los polisiloxanos lineales, dentro de la red, están preferentemente químicamente unidos entre sí por agentes reticulantes. Los agentes reticulantes pueden comprender hidrocarburos orgánicos no funcionalizados o hidrocarburos funcionalizados u otros agentes reticulantes orgánicos, inorgánicos y/u orgánicos-inorgánicos. Las nanopartículas incorporadas en la fase de sol-gel se unen químicamente al polisiloxano durante el procedimiento de condensación. La red resultante comprende polisiloxano sustancialmente lineal con unidades de repetición Si-O y cadenas laterales orgánicas que se extienden desde el esqueleto de Si-O principal. Las cadenas laterales orgánicas pueden comprender cualquier

grupo alquilo, arilo y/o alquilo-arilo mixto. Estos grupos alquilo o arilo pueden estar sustituidos con grupos funcionalizados adicionales a lo largo del esqueleto de Si-O en el que los grupos funcionalizados comprenden cualquier elemento seleccionado de los grupos V a VII de la tabla periódica que incluyen en particular nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y cloro.

- 5 Si el grupo lateral orgánico unido directamente al esqueleto de Si-O es alquilo, el grupo alquilo puede comprender entre 1 y 20 átomos de carbono. Opcionalmente, los grupos alquilo, arilo y/o alquilo-arilo mixto que están unidos directamente con el esqueleto de Si-O pueden funcionalizarse comprendiendo átomos de nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y/o cloro. Opcionalmente, el esqueleto de Si-O puede comprender al menos una cadena lateral funcional unida directamente a tanto el esqueleto de Si-O como a al menos uno de los grupos alquilo, arilo y/o alquilo-arilo mixto.

Según la implementación preferida, el polisiloxano es sustancialmente lineal. Alternativamente, el polisiloxano puede estar ramificado en más de una región a lo largo de la longitud del esqueleto de Si-O principal.

- 15 El antimicrobiano puede comprender una distribución de la concentración uniforme a través del espesor del recubrimiento de una región orientada hacia el exterior con respecto a la superficie de separación del sustrato-recubrimiento. Alternativamente, el recubrimiento puede comprender una distribución de la concentración sustancialmente no uniforme del antimicrobiano a través del espesor del recubrimiento desde la región orientada hacia el exterior hacia la superficie de separación del sustrato-recubrimiento.

- 20 El recubrimiento puede comprender una estructura de múltiples capas, teniendo cada capa una concentración diferente del antimicrobiano. Esto permitiría que se liberaran diferentes concentraciones de antimicrobiano con el tiempo. Por ejemplo, puede proporcionarse una capa rica en concentración de antimicrobiano hacia una región externa del recubrimiento de manera que libere grandes concentraciones durante e inmediatamente después de la cirugía mientras que una capa de recubrimiento interna puede tener una concentración de antimicrobiano relativamente menor. La estructura de múltiples capas puede formarse por múltiples etapas de recubrimiento de sol-gel y curado.

- 25 Opcionalmente, el sustrato puede comprender un líquido, estando el líquido contenido dentro de la red inorgánica de forma que el antimicrobiano se disuelva y se movilice dentro de esta fase líquida. Pueden proporcionarse medios adicionales de forma que sellen el líquido dentro de la red orgánica-inorgánica de forma que se prevenga la pérdida de líquido mediante evaporación o similares, durante el almacenamiento del sustrato.

- 30 Opcionalmente, para sistemas de múltiples capas, una región del recubrimiento posicionada hacia la superficie de separación del sustrato-recubrimiento puede ser más hidrófoba que una región posicionada hacia la superficie externa del recubrimiento. Por tanto, el recubrimiento en la superficie de separación del sustrato-recubrimiento puede comprender una mayor dureza que la región externa del recubrimiento. Opcionalmente, el recubrimiento o capa externa del recubrimiento en la superficie de separación del sustrato-recubrimiento puede comprender hidroxiapatita de forma que se mejore la compatibilidad.

- 35 Según un segundo aspecto de la invención se proporciona un implante biocompatible para un ser humano o animal que comprende el recubrimiento obtenible por un procedimiento de sol-gel usando un polisiloxano como se describe en el presente documento. En particular, el implante puede ser un dispositivo protésico o de fijación que incluye a modo de ejemplo tornillos óseos, pernos, remaches o tapones.

- 40 Opcionalmente, el recubrimiento puede comprender nanopartículas incorporadas dentro de la red durante el procedimiento de sol-gel. Estas nanopartículas pueden comprender TiO_2 , $\gamma\text{-Al}_2\text{O}_3$ y en particular nano-hidroxiapatita.

- 45 El presente recubrimiento también puede funcionalizarse mediante la adición de uno o más componentes configurados para promover el recrecimiento óseo en la región del recubrimiento, en la que, por ejemplo, el recubrimiento se aplica a una prótesis. Tales componentes funcionalizados también pueden configurarse para prevenir la destrucción del hueso por osteoclastos alrededor de la prótesis, para promover generalmente la proliferación celular deseada y para mejorar el rendimiento de la prótesis por interacción molecular y/o reacción química con el sistema biológico del huésped *in vivo*. Tales componentes funcionalizados biológicos adicionales pueden incluir: proteínas osteogénicas (que incluyen, pero no se limitan a, una o más proteínas morfogénicas óseas humanas recombinantes); carboximetilquitosano; otras proteínas biológicamente activas, ADN, componentes de la matriz extracelular y análogos de los mismos; otras moléculas; complejos y ensamblajes multimoleculares, y nanopartículas.

Las nanopartículas dopantes consideradas por ser ventajosas para el recrecimiento óseo incluyen especies activas que contienen calcio y/o fósforo y agentes derivados de vitaminas.

- 55 Según un tercer aspecto de la presente invención se proporciona un procedimiento de preparación de un sustrato, comprendiendo el procedimiento: preparar un sol usando un polisiloxano; hacer una preparación que comprende un antimicrobiano; mezclar el sol y el componente antimicrobiano juntos para formar una mezcla; recubrir el sustrato con la mezcla; curar la mezcla sobre el sustrato para formar un recubrimiento orgánico-inorgánico híbrido derivado de sol-gel unido químicamente al sustrato, comprendiendo el recubrimiento una red basada en polisiloxano de

enlaces de silicio-carbono y enlaces de silicio-oxígeno; en el que el componente antimicrobiano es capturado de forma liberable dentro de la red y que puede desactivarse de la red en respuesta a un fluido introducido sobre el recubrimiento.

5 Preferentemente, la preparación comprende además esterilizar el recubrimiento, por ejemplo, antes de la implantación. La esterilización puede comprender exposición del recubrimiento a radiación gamma, o por cualquier otro medio físico y/o químico adecuado.

El presente recubrimiento puede utilizar cualquier precursor basado en silicato que incluye específicamente un organosilicato y/o un precursor basado en silicato que incluye en particular un organosilano. Además, el componente de polisiloxano puede comprender una forma de polisiloxano que incluye en particular un organopolisiloxano.

10 El término 'recubrimiento híbrido' dentro de la memoria descriptiva se refiere a un recubrimiento derivado de sol-gel formado a partir de al menos dos precursores basados en silicio diferentes. Por consiguiente, el recubrimiento híbrido de la invención objeto comprende al menos un primer centro de silicio derivado de un primer precursor unido a carbono y un segundo centro de silicio derivado de un segundo precursor unido a oxígeno. Es decir, al menos dos centros de silicio se diferencian en toda la red por el número de enlaces de carbono y/o oxígeno respectivos en cada centro de silicio.

15 En particular, el recubrimiento basado en polisiloxano derivado de sol-gel puede derivarse de uno cualquiera o una combinación de los siguientes precursores adicionales incorporados dentro de la red de recubrimiento durante la fase de sol-gel: cualquier silano orgánicamente modificado seleccionado del grupo que consiste en alquilsilanos; metiltrimetoxisilano; metiltrietoxisilano; dimetildietoxisilano; trimetilettoxosilano; viniltrimetoxisilano; viniltrietoxisilano; etiltrietoxisilano; isopropiltrietoxisilano; butiltrietoxisilano; octiltrietoxisilano; dodeciltrietoxisilano; octadeciltrietoxisilano; silanos con funcionalidad arilo; feniltrietoxisilano; aminosilanos; aminopropiltrietoxisilano; aminofeniltrietoxisilano; aminopropiltrietoxisilano; silanos con funcionalidad acrilato; silanos con funcionalidad metacrilato; acriloxipropiltrietoxisilano; carboxilato; fosfonato; éster; sulfonato; isocianato; silanos con funcionalidad epoxi; clorosilanos; clorotrimetilsilano; clorotrietilsilano; clorotrihexilsilano; diclorodimetilsilano; triclorometilsilano; N,O-bis(trimetilsilil)-acetamida (BSA); N,O-bis(trimetilsilil)trifluoroacetamida (BSTFA); hexametildisilazano (HMDS); N-metiltrimetilsililtrifluoroacetamida (MSTFA); N-metil-N-(t-butildimetilsilil)trifluoroacetamida (MTBSTFA); trimetilclorosilano (TMCS); trimetilsililimidazol (TMSI); y combinaciones de los mismos.

20 El polisiloxano puede comprender uno cualquiera o una combinación de los siguientes grupos: un alquilo; un alquilo sustituido, un halosustituido, un alquenilo, un alquinilo, un alquinilo halosustituido, un fenilo, un fenilo sustituido, un compuesto hidroxílico. En particular, el polisiloxano puede comprender un grupo organofuncionalizado que incluye en particular un grupo hidroxilo, epoxi, alcoxi, silanol, amino o isocianato. El polisiloxano puede comprender una única unidad de repetición o puede formarse como un polisiloxano de dos, tres, cuatro o cinco componentes que tiene diferentes unidades de repetición respectivas que forman parte de la parte de Si-O del esqueleto. Específicamente, y a modo de ejemplo, el polisiloxano puede comprender una cualquiera o una combinación de los siguientes compuestos: poli[dimetilsiloxano-co-[3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propil]metilsiloxano]; poli(dimetilsiloxano), terminado en bis(3-aminopropilo); poli(dimetilsiloxano), terminado en éter diglicídico; poli(dimetilsiloxano)-injerto-poliacrilatos; poli[dimetilsiloxano-co-metil(3-hidroxi)propil]siloxano]-injerto-tetraquis(1,2-butilenglicol); poli[dimetilsiloxano-co-(2-(3,4-epoxiciclohexil)etil)metilsiloxano]; poli[dimetilsiloxano-co-(3-aminopropil)metilsiloxano]; poli[dimetilsiloxano-co-metil (estearoiloxialquil)siloxano] y/o poli[dimetilsiloxano-co-[3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propil]metilsiloxano].

30 El polisiloxano comprende preferentemente un número de repeticiones mínimo de diez y puede comprender diez, cien, mil o decenas de miles de unidades de repetición de un único esqueleto de polímero.

45 El término 'alquilo' se refiere a un hidrocarburo lineal, ramificado, cíclico, o cualquier combinación de los mismos. El término 'alquilo sustituido' se refiere a uno o más de los hidrógenos sobre el grupo alquilo que están sustituidos con otro sustituyente, tal como ciano, alquilo, nitro, mercapto, alquiltio, halógeno, alquilamino, dialquilamino, alcoxi y trialcoxisililo. El término 'fenilo sustituido' se refiere a uno o más de los hidrógenos sobre el anillo aromático que están sustituidos con otro sustituyente, tal como ciano, alquilo, nitro, mercapto, alquiltio, halógeno, alquilamino, dialquilamino y alcoxi.

50 Opcionalmente, el presente recubrimiento puede derivarse de uno cualquiera o una combinación de los siguientes precursores: tetraetoxiortosilicato (TEOS); metiltrietoxiortosilicato (MTEOS); feniltrietoxiortosilicato (PTEOS); octiltrietoxiortosilicato (OTEOS); dimetildietoxiortosilicato (DMDEOS); metiltrimetoxiortosilicato (MTMOS); feniltrimetoxiortosilicato (PTMOS); tetrametoxiortosilicato (TMOS).

55 El componente antibacteriano de la presente invención puede comprender una cualquiera o una combinación de las siguientes: una célula viva que incluye, pero que no se limita a, una célula bacteriana (opcionalmente en la que la célula bacteriana está inmovilizada en forma de una endospora); una célula que ya no está viva pero proporciona una funcionalidad/propiedad modificada al recubrimiento; un componente que inhibe o influye en formaciones de biopelículas y/o bioincrustación que incluye, pero que no se limita a, una proteasa, un inhibidor de percepción de cuórum o un microorganismo que produce uno o ambos de éstos, en el que el inhibidor de percepción de cuórum

incluye, pero no se limita a, una furanona.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: aminoglucósidos que incluyen, pero no se limitan a: gentamicina; amikacina; arbekacina; kanamicina; neomicina; netilmicina; paromomicina; rodostreptomina; estreptomina; tobramicina; y/o apramicina.

5 Alternativamente, el componente antibacteriano puede comprender: beta-lactamas que incluyen en particular cefalosporinas que incluyen, pero que no se limita a: cefazolina; cefotaxima; cefoxitina; ceftazidima; cefuroxima; cefalosporina C; y/o carbapenems inc; y carbapenems que incluyen, pero que no se limitan a: dorapenem; meropenem; imipenem; y/o ertapenem.

10 Alternativamente, el componente antibacteriano puede comprender: beta-lactamas alternativas: ticarcilina; ácido clavulánico; co-amoxiclav; piperacilina/tazobactam; ampicilina; bencilpenicilina; amoxicilina; oxacilina; cloxacilina; flucloxacilina; y/o aztreonam.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: péptidos antimicrobianos que incluyen, pero no se limitan a: polimixina; nisina.

15 En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: lipopéptidos que incluyen, pero no se limitan a: daptomicina.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: glucopéptidos que incluyen, pero no se limitan a: vancomicina; teicoplanina.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: macrólidos que incluyen, pero no se limitan a: eritromicina; claritromicina; azitromicina; diritromicina; roxitromicina; telitromicina.

20 En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: lincosamidas que incluyen, pero no se limitan a, clindamicina.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: cetólidos que incluyen, pero no se limitan a telitromicina.

25 En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: tetraciclinas que incluyen, pero no se limitan a: tetraciclina; doxiciclina; tigeciclina.

En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: quinolonas que incluyen, pero no se limitan a: ácido nalidixico; ciprofloxacina; levofloxacina; gatifloxacina; moxifloxacina; cloroquina.

30 En particular, el componente antimicrobiano puede comprender: otros agentes antibióticos y antifúngicos que incluyen, pero no se limitan a: rifampicina; metronidazol; ácido fusídico; colistina; fosfomicina; fluconazol; caspofungina.

El presente recubrimiento puede ser adecuado como recubrimiento anti-incrustación y/o anti-corrosión. En particular, el presente recubrimiento puede encontrar aplicación como recubrimiento anti-incrustante marino/anti-corrosión. El presente recubrimiento puede ser adecuado como recubrimiento para metales, plásticos, vidrios, cerámicas y/u otros sustratos metálicos, orgánicos y/o inorgánicos.

35 Una implementación específica de la presente invención se describirá ahora, sólo a modo de ejemplo y con referencia a los dibujos adjuntos en los que:

La Figura 1 ilustra una vista en sección transversal de una prótesis que comprende un recubrimiento de la invención objeto.

40 La presente invención encuentra aplicación particular dentro del campo médico y en particular para el recubrimiento de dispositivos que van a implantarse en el cuerpo humano o animal. Con referencia a la Figura 1, una prótesis 100 de cadera está recubierta con la presente red 101 de encapsulación antimicrobiana. La Figura 1 ilustra la prótesis 100 recubierta sobre su área superficial entera con el recubrimiento 101. Como se apreciará, el recubrimiento puede aplicarse sobre regiones específicas de la superficie externa del sustrato 100 según se desee.

45 El sol basado en silano y silicato, que forma la masa del recubrimiento 101, se prepara independientemente de la suspensión antimicrobiana basada en agua. Esto permite que el componente de sol-gel se optimice para crear la red porosa deseada mientras que se optimiza la suspensión antimicrobiana para garantizar que la especie biológicamente activa mantenga su viabilidad en inhibir satisfactoriamente la colonización bacteriana.

50 Entonces, el sol basado en silano y silicato y la suspensión microbiana se mezclan antes del recubrimiento sobre el sustrato 100. El recubrimiento 101 se aplica por cualquier técnica convencional que incluye técnicas de inmersión, pulverización o centrifugación. Entonces, el recubrimiento 101 se cura de forma que se permita que el sol-gel se una químicamente a la superficie externa del sustrato 100 de manera que se proporcione un recubrimiento seguro

resistente a las diversas fuerzas de torsión, cizalladura y de carga por impacto conferidas a la prótesis 100 cuando la articulación es manipulada durante toda la vida de la implantación. El recubrimiento orgánico-inorgánico híbrido puede configurarse específicamente para unirse químicamente a una pluralidad de materiales de sustrato diferentes que incluyen, por ejemplo, superficies de vidrio, metal, cerámicas y minerales.

5 El recubrimiento 101 está posicionado en contacto directo con la superficie externa del sustrato 100 para formar una superficie 103 de separación del sustrato-recubrimiento. Por tanto, se presenta y se configura una superficie 102 orientada hacia el exterior del recubrimiento 101 para estar en contacto directo con tanto hueso como tejido biológico blando. El antimicrobiano, libremente suspendido en la mezcla de sol-suspensión, se encapsula en la red sólida del recubrimiento que se extiende entre superficie 103 de separación del sustrato-recubrimiento y la superficie 102 orientada hacia el exterior del recubrimiento 101.

10 Pueden aplicarse múltiples capas 101 de recubrimiento las unas sobre las otras sobre el sustrato 100 para formar una estructura de múltiples capas. Esto puede implicar la aplicación repetida de la mezcla de sol-suspensión, seguido del curado secuencial de cada capa húmeda. Por consiguiente, es posible producir un recubrimiento de múltiples capas dispuestas que tiene un gradiente de concentración de antimicrobiano variable o uniforme desde la superficie 102 externa hasta la superficie 103 de separación del sustrato-recubrimiento.

15 Se realizó una investigación experimental utilizando el antimicrobiano gentamicina encapsulado dentro de un recubrimiento de sol-gel para el posible uso como recubrimiento/película antibacteriana sobre una prótesis no cementada.

20 Un objetivo de la investigación experimental era determinar si la gentamicina se liberaba del recubrimiento a la vez que se mantenía su viabilidad como antibiótico.

Un objetivo secundario fue determinar si la capa derivada de sol-gel podría curarse a diferentes temperaturas, y en particular a alta temperatura, sin destruir la viabilidad antimicrobiana. Normalmente, una alta temperatura de curado proporciona un enlace químico más fuerte entre el recubrimiento 101 y el sustrato 100 y, por tanto, es ventajoso.

Procedimientos y material

25 Ejemplo 1

El sol híbrido base se preparó en primer lugar mezclando tetraetoxisilano (TEOS), tetrametilortosilicato (TMOS), metiltrimetoxisilano (MTMS) y poli(dimetilsiloxano) (PDMS) en etanol según la relación de volumen de 1:1:1:0,5,2,4. Se añadió agua desionizada gota a gota al sol de sol-gel base. También se añadió ácido acético glacial o ácido nítrico como catalizador para promover las reacciones de hidrólisis y de condensación. El valor de pH del sol preparado se ajustó a un valor adecuado en el intervalo de 1 a 7.

Ejemplo 2

35 El sol híbrido base se preparó en primer lugar mezclando tetraetoxisilano, tetrametilortosilicato, metiltrimetoxisilano y poli[di(metilsiloxano-co-[3-(2-(2-hidroxietoxi)etoxi)propil]metilsiloxano)] en etanol según la relación de volumen 1:1:1:0,2:2,0. Se añadió agua desionizada gota a gota al sol de sol-gel base. Se añadió ácido acético glacial o ácido nítrico como catalizador para promover las reacciones de hidrólisis y de condensación. El valor de pH del sol preparado se ajustó a un valor adecuado en el intervalo de 1 a 7.

Preparación de sustrato y agente antibacteriano

40 Se investigaron tres bacterias sobre un sustrato de vidrio: *Escherichia coli* (W3110, k 12 mutante), *Staphylococcus aureus* y una *Staphylococcus epidermidis* negativa para coagulasa, siendo *E. coli* y *S. aureus* cepas de laboratorio y la *S. epidermidis* se había recogido con hisopo y subcultivado en un paciente 48 h antes del experimento. Todos los procedimientos usados se hicieron para técnicas asépticas convencionales, y todas las disoluciones, agares y equipo se esterilizaron en autoclave o se limpiaron con un trapo con alcohol.

45 Cada una de las bacterias se cultivó en una placa de agar nutriente y una placa de agar/gentamicina a una concentración de 50 µg por ml. Esto garantizó que las cepas bacterianas usadas no fueran resistentes a gentamicina. Se usó una colonia de la placa de agar de bacterias para inocular un L-caldo esterilizado de 1% de triptona, 0,5% de extracto de levadura, 0,5% de NaCl, 0,2% de glucosa y se dejó durante la noche en una estufa de incubación con agitación a 37°C.

50 El sustrato fue un portaobjetos de microscopio de vidrio convencional esterilizado en un autoclave. Se probaron tres recubrimientos diferentes i) se usó un recubrimiento de sol-gel puro para un control, ii) una disolución de 5 mg/ml de gentamicina mezclada con sol-gel para formar un recubrimiento de 50 µg/ml (50 ppm) y iii) se preparó una concentración de 12,5 mg/ml de gentamicina a partir del sulfato de gentamicina disuelto directamente en el sol-gel para proporcionar un recubrimiento de sol-gel de 1,25% de gentamicina. Cada recubrimiento se aplicó sobre el portaobjetos de microscopio usando 200 µl de recubrimiento por placa, se cubrió en una única capa y se dejó durante 24 h a temperatura ambiente para permitir que la capa se curara. Se secaron cuatro placas a 80°C durante 1

h, consiguiéndose una capa más dura para determinar si la capa de gentamicina todavía era activa después del tratamiento a alta temperatura.

5 Para infectar las placas con bacterias se preparó un “agar desordenado” de 0,7 g de agar nutriente disuelto en 100 ml de solución salina de tampón fosfato (PBS) y se esterilizó en autoclave formando una consistencia similar a gelatina. Después de fundirse, 5 ml de un L-caldo inoculado se pipetearon en hasta 100 ml de agar desordenado y se mezclaron con 500 µl de este agar inoculado que iba a pipetearse sobre una placa recubierta que forma una gota que se asienta sobre la parte superior de la capa. Entonces, la placa se dispuso en plano en una placa de Petri que luego se colocó en un recipiente impermeable al aire cerrado con papel de tejido mojado para mantener el agar desordenado en un entorno húmedo para prevenir el secado. El recipiente cerrado se incubó durante un tiempo de fraguado a 37°C. Cada bacteria se colocó sobre una placa recubierta separada, una placa para cada momento de tiempo de 24 h, 48 h, 96 h y 168 h que permite una revisión de la tasa de liberación relativa de la gentamicina y la velocidad de inhibición y crecimiento bacteriano.

15 Después del tiempo permitido, la placa de Petri se sacó del recipiente y, usando técnicas asépticas, se cortó un cubo de 0,1 g del agar desordenado en el centro de la placa hasta la capa recubierta. Éste se mezcló con 900 µl de disolución de Ringer en un tubo de Eppendorf para producir la primera dilución $\times 10^{-1}$. Posteriormente, 100 µl de esta dilución se añadieron al siguiente tubo de Eppendorf que contenía 900 µl de disolución de Ringer, etc., preparando diluciones hasta $\times 10^{-6}$. Dos gotas de 20 µl de cada dilución se añadieron a una placa de agar nutriente seccionada. Cuando cada dilución se sembró en placa, la placa de Petri se incubó durante 24 h para permitir que se cultivaran bacterias viables, produciendo colonias contables.

20 El kit de prueba a contraluz fue un ensayo de dos productos químicos fluorescentes coloreados. El primero fue SYTO 9 (componente A) y el segundo fue yoduro de propidio (componente B). En este experimento se usó un espectrofotómetro para determinar el número relativo de bacterias vivas y muertas en las placas de 168 h. La dilución $\times 10^{-1}$ se centrifugó durante 15 minutos para producir un sedimento de bacterias. El sedimento se re-suspendió usando 1 ml de PBS y se añadieron 3 µl de componente A y B y se mezclaron por un vórtex. Se tomaron cuatro lecturas para cada muestra, dos para cada longitud de onda, una se puso a cero con PBS, la otra se puso a cero con PBS añadido con 3 µl de cada componente.

Resultados

30 Se mostró que todas las cepas de bacterias eran susceptibles a gentamicina a concentraciones de 50 µg por ml. Se hicieron recuentos de viabilidad para cada bacteria en cada momento de tiempo para cada muestra recubierta. Cada dilución tuvo dos gotas de 20 µl cuando las colonias bacterianas se contaron con un promedio tomado de las dos. Si las colonias contadas totales estuvieron entre 20-150, se seleccionó ésta ya que recuentos inferiores a 20 no son fidedignos y superiores a 100 son difíciles de distinguir entre colonias. Este promedio se dividió entre el factor de dilución que dio el número de unidades formadoras de colonias (UFC) por 20 µl. Este valor se multiplicó por 50 para dar la UFC por ml para cada dilución. La desviación estándar (DE) se determinó para cada par de gotas de 20 µl para la DE por UFC por ml.

Tabla 1 Unidades formadoras de colonias (UFC) por ml y la desviación estándar (DE) correspondiente

	UFC de 24 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 48 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 96 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 168 h por ml $\times 10^{-3}$	
S. aureus	24 h	DE de 24 h	48 h	DE de 48 h	96 h	DE de 96 h	168 h	DE de 168 h
Control	8000	88	2775	724	1875	123	140	12
50 ppm	3537	203	2450	530	0	0	22	17
1,25%	0	0	0	0.	40497	15517	0	0
	UFC de 24 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 48 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 96 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 168 h por ml $\times 10^{-3}$	
E. coli	24 h	DE de 24 h	48 h	DE de 48 h	96 h	DE de 96 h	168 h	DE de 168 h
Control	80000	3535	64500	10429	14000	0	3450	494
50 ppm	4687	645	7750	883	0	0	0	0
1,250	0	0	0	0	29686	890	0	0

(continuación)

	UFC de 24 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 48 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 96 h por ml $\times 10^{-3}$		UFC de 168 h por ml $\times 10^{-3}$	
	24 h	DE de 24 h	48 h	DE de 48 h	96 h	DE de 96 h	168 h	DE de 168 h
S. epidermidis								
Control	172500	15909	55125	8573	52000	5303	22750	3712
50 ppm	30250	503	9250	1237	37050	901	0	0
1,250	0	0	0	0	30033	50	0	0

5 Los recuentos viables para el recubrimiento de control muestran una disminución en las UFC con el tiempo, siendo los recuentos de control de 168 h finales inferiores al 2,2% del control de 24 h original. Esto es debido a la baja cantidad de nutrientes disponibles en el agar desordenado, alta concentración de bacterias y los largos periodos de incubación que producen una rápida progresión a la fase de muerte en la curva de crecimiento de bacterias. La capa de 50 ppm mostró una reducción inmediata en las UFC después de 24 h cuando se comparó con el control, siendo los resultados *S. aureus* 56%, *E. coli* 95% y *S. epidermidis* 83%. *S. epidermidis* formó una colonia mucho más pequeña, pero fue mucho mayor (aproximadamente un factor de 10) en número y sus resultados del recuento viable lo reflejaron así. Los resultados de 48 h también son inferiores en UFC para 50 ppm que el control, pero *E. coli* 10 aumenta en número a partir de las 24 h.

Los resultados del recubrimiento secado a alta temperatura indican el mismo patrón que el control a temperatura ambiente y recubrimiento de 50 ppm. Tanto el control a alta temperatura como 50 ppm mostraron una disminución en las UFC de 24 a 48 h, mostrando la capa de 50 ppm una reducción del 70,5% en UFC en las primeras 24 h que es similar a las reducciones de muestra a temperatura ambiente.

15 Los resultados del kit a contraluz son, con respecto entre sí, en términos de cuántas bacterias estuvieron en cada muestra. La muestra del 1,25% tuvo el menor valor para bacterias vivas, siendo el nivel inicial. El control tiene más bacterias vivas y muertas, luego la gentamicina recubrió muestras para *S. aureus* y *E. coli*, que establece una correlación con los recuentos viables, que muestran bastante crecimiento en las primeras 24 h, seguido de muerte con el tiempo hasta 168 h, a las que se tomaron los resultados a contraluz. *S. epidermidis* es ligeramente superior a 20 50 ppm, que contradijo el recuento viable de 168 h y puede ser erróneo. La muestra del 1,25% tiene la menor cantidad de bacterias tanto vivas como muertas. Esto también era de esperar debido al rápido efecto del 1,25% de capa sobre las bacterias, dando poco tiempo para el crecimiento bacteriano antes de que se alcanzara la MIC. La capa de 50 ppm tuvo bacterias vivas con fluorescencia ligeramente superior al 1,25% del valor, pero tuvo cero UFC sobre las placas, mostrando un efecto estático bacteriano en al menos algunas de las bacterias en las muestras de 25 168 h.

Los resultados ilustrados en las Figuras 2 a 4 confirman que el antibiótico puede mezclarse con el sol y usarse como capa de sílice-vidrio eficaz sin perder mucha, si pierde alguna, de su actividad antibiótica. Los resultados también confirman que el antibiótico es liberado con el tiempo.

30 Los resultados a alta temperatura confirman que la gentamicina todavía fue activa y se liberó habiéndose secado a 80°C. La capa de alta temperatura de 50 ppm de 48 h mostró el menor número de UFC de cualquiera de los otros resultados de 50 ppm de 48 h, posiblemente el resultado de una tasa de liberación más rápida, pero debido al bajo número de resultados hay pocas pruebas de esto. Sin embargo, de los resultados se confirmó que el curado a alta temperatura de la capa no tiene ningún efecto negativo destacado sobre la liberación de gentamicina o actividad antibiótica.

35

REIVINDICACIONES

1. Un sustrato que tiene un recubrimiento híbrido unido químicamente al sustrato, siendo el recubrimiento obtenible por un procedimiento de sol-gel usando un polisiloxano; comprendiendo el recubrimiento una red basada en polisiloxano de enlaces de silicio-carbono y enlaces de silicio-oxígeno; y
 5 un componente antimicrobiano capturado de forma liberable dentro de la red y que puede desactivarse de la red en respuesta a un fluido introducido en el recubrimiento.
2. El sustrato según la reivindicación 1, en el que el recubrimiento se forma como una red porosa que permite que el fluido fluya dentro y fuera de la red.
3. El sustrato según la reivindicación 1, en el que la red comprende además especies adicionales químicamente unidas al polisiloxano, estando las especies adicionales dentro de la red derivadas de uno cualquiera o una combinación de los siguientes:
 10
- un silano;
 - un silicato;
 - nanopartículas;
 - γ - Al_2O_3 ;
 - TiO_2 .
- 15
4. El sustrato según la reivindicación 1, en el que la red comprende además uno cualquiera o una combinación del siguiente conjunto de:
 20
- un oxisilano;
 - un epoxisiloxano;
 - un siloxano acrílico;
 - un silano orgánicamente modificado.
- 25
5. El sustrato según la reivindicación 1, en el que la red basada en polisiloxano comprende un esqueleto de polisiloxano sustancialmente lineal.
6. El sustrato según la reivindicación 5, en el que el polisiloxano comprende uno cualquiera o una combinación de los siguiente grupos orgánicos químicamente unidos directamente a al menos un átomo de silicio del esqueleto de Si-O:
 30
- un alquilo;
 - un arilo;
 - un alquilo-arilo mixto.
- 35
7. El sustrato según la reivindicación 6, en el que el polisiloxano comprende grupos alquilo directamente unidos a al menos un átomo de silicio del esqueleto de Si-O, en el que el grupo alquilo comprende entre 1 y 20 átomos de carbono.
8. El sustrato según la reivindicación 6, en el que los grupos alquilo, arilo y/o alquilo-arilo mixtos están funcionalizados comprendiendo átomos de nitrógeno, fósforo, oxígeno, azufre y/o cloro.
9. El sustrato según la reivindicación 6 que comprende grupos alquilo, arilo y/o alquilo-arilo mixtos directamente unidos a al menos un átomo de silicio del esqueleto de Si-O, además de a al menos una cadena lateral funcionalizada directamente unida a tanto el esqueleto de Si-O como a al menos uno de los grupos alquilo, arilo o alquilo-arilo mixtos;
 40 comprendiendo la cadena lateral funcionalizada uno cualquiera o una combinación del siguiente conjunto de:
- un acrílico;
 - un epoxi;
 - un organosilano.
- 45
10. El sustrato según cualquier reivindicación precedente, en el que el recubrimiento comprende una estructura de múltiples capas, comprendiendo las capas diferentes concentraciones de enlaces de silicio-carbono y enlaces de silicio-oxígeno.
11. El sustrato según cualquier reivindicación precedente, en el que el recubrimiento comprende una estructura de múltiples capas, teniendo cada capa una concentración diferente del antimicrobiano.
- 50
12. Un implante biocompatible para un ser humano o animal, comprendiendo el implante el recubrimiento obtenible por un procedimiento de sol-gel usando un polisiloxano según cualquier reivindicación precedente.
13. Un procedimiento de preparación de un sustrato, comprendiendo el procedimiento:

- preparar un sol usando un polisiloxano;
hacer una preparación que comprende un antimicrobiano;
mezclar el sol y el componente antimicrobiano juntos para formar una mezcla;
recubrir el sustrato con la mezcla;
- 5 curar la mezcla sobre el sustrato para formar un recubrimiento híbrido derivado de sol-gel químicamente unido al sustrato, comprendiendo el recubrimiento una red basada en polisiloxano de enlaces de silicio-carbono y enlaces de silicio-oxígeno;
en el que el antimicrobiano es capturado de forma liberable dentro de la red y puede desactivarse de la red en respuesta a un fluido introducido sobre el recubrimiento.
- 10 14. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el antimicrobiano está uniforme y sustancialmente distribuido por todo el espesor del recubrimiento desde una región orientada al exterior hasta la superficie de separación del sustrato-recubrimiento.
- 15 15. El procedimiento según la reivindicación 13, en el que el antimicrobiano está uniforme y sustancialmente distribuido dentro de un sistema de múltiples capas a través del espesor del recubrimiento desde una región orientada hacia el exterior hasta la superficie de separación del sustrato-recubrimiento.

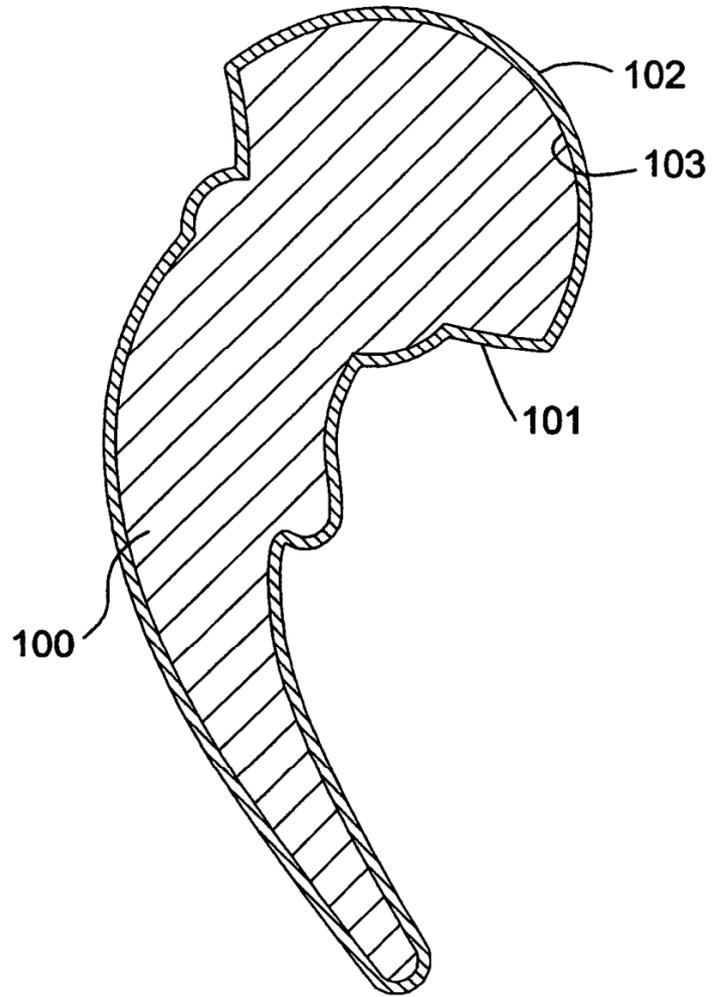


Figura 1