

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 890**

21 Número de solicitud: 201730628

51 Int. Cl.:

**C09D 183/08** (2006.01)  
**A61L 27/34** (2006.01)  
**A61L 27/54** (2006.01)  
**A61L 29/08** (2006.01)  
**A61L 29/16** (2006.01)  
**A61L 31/10** (2006.01)  
**A61L 31/16** (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

**19.04.2017**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**22.10.2018**

71 Solicitantes:

**UNIVERSIDAD CARLOS III DE MADRID (60.0%)**  
**Avda. Gregorio Peces Barba, 1**  
**28919 LEGANES (Madrid) ES y**  
**FUNDACIÓN INSTITUTO DE INVESTIGACIÓN**  
**SANITARIA FUNDACIÓN JIMÉNEZ DÍAZ (40.0%)**

72 Inventor/es:

**JIMÉNEZ MORALES, Antonia;**  
**GARCÍA CASAS, Amaya;**  
**ESTEBAN MORENO, Jaime y**  
**AGUILERA CORREA, John Jairo**

74 Agente/Representante:

**PONS ARIÑO, Ángel**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN RECUBRIMIENTO SOL-GEL, COMPOSICIÓN DE RECUBRIMIENTO Y USO DE LA MISMA**

**ES 2 686 890 A1**

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 686 890**

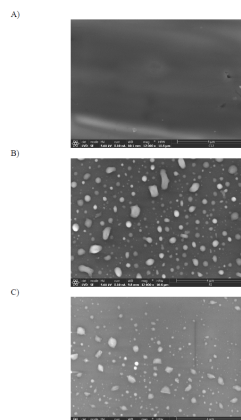
21 Número de solicitud: 201730628

57 Resúmen:

Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel.

Composición de recubrimiento y uso de la misma.

Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel sobre un sustrato a partir de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS) y un compuesto en base fósforo seleccionado de entre tris (trimetilsilil)fosfito y dimetiltrimetilsililfosfito. Sobre la disolución de los componentes anteriores en un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> se añade agua o una disolución de un antimicrobiano en agua gota a gota y se deja reaccionar durante 4-48 horas a una temperatura entre 15-35°C y 25-55% de humedad relativa para obtener una composición de recubrimiento. La composición obtenida se deposita sobre un sustrato y se seca. La invención también se refiere a la composición obtenida y su aplicación a sustratos como implantes o dispositivos implantables de uso biomédico, así como a los sustratos así recubiertos.



**PROCEDIMIENTO PARA LA OBTENCIÓN DE UN RECUBRIMIENTO SOL-GEL,**  
**COMPOSICIÓN DE RECUBRIMIENTO Y USO DE LA MISMA**

**DESCRIPCIÓN**

5 La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un  
recubrimiento a partir de tecnología sol-gel. La presente invención también se refiere a  
la composición obtenida mediante dicho procedimiento y a su aplicación en el campo  
de la biomedicina para recubrir sustratos, tales como implantes, debido a sus  
propiedades biodegradables, biocompatibles y adherentes, así como a su capacidad  
10 para liberación controlada de antimicrobianos a nivel local.

**ESTADO DE LA TÉCNICA**

El uso de biomateriales metálicos y polímeros representa uno de los avances más  
15 importantes de la Medicina moderna. Dentro de ella, el uso de biomateriales es de  
notable importancia cuando hablamos de implantes como prótesis articulares y  
cateterismo intravenoso.

Los biomateriales metálicos son ampliamente utilizados en la fabricación de prótesis  
20 articulares en cirugía ortopédica y traumatológica, aunque también pueden presentar  
componentes poliméricos como, por ejemplo, de polimetilmetacrilato. A pesar de que  
la infección es un evento poco frecuente en este tipo de implantes (1-2 % de los  
pacientes operados), es una de las consecuencias más devastadoras debido a los  
graves problemas de salud que supone para el paciente y al coste económico  
25 asociado para la Sanidad pública. Ya que cada año en España se realizan unas  
70.000 intervenciones solo de cadera, se estima que cada año este tipo de infección  
supone entre cuatro y ocho millones de euros a la Sanidad pública.

Aunque más del 50 % de las infecciones de prótesis articular (IPA) son causadas por  
30 microorganismos grampositivos, principalmente *Staphylococcus aureus* y *S.*  
*epidermidis*, recientes publicaciones señalan un incremento de las producidas por  
bacterias gramnegativas, principalmente enterobacterias, como por ejemplo:  
*Escherichia coli*, y *Pseudomonas aeruginosa*.

35 Las medidas de prevención de las IPA son de dos tipos: ambientales y profilácticas.  
Las medidas ambientales durante la intervención quirúrgica se centran en el cuarto de

operaciones donde se usa un equipo de filtrado de partículas de aire de alta eficiencia, se limita el tráfico de personas, se utilizan batas estanco por parte del personal quirúrgico y se desinfecta la piel. Como medidas profilácticas se usan antibióticos, como la cefazolina o gentamicina entre 60 y 120 minutos antes de la intervención.

5

A pesar de estas medidas preventivas, no es posible evitar el 100% de las infecciones asociadas a estos materiales. Después de la cirugía el tejido que rodea la prótesis queda avascular y/o necrótico y la concentración de los antibióticos administrados por vía oral o parenteral que alcanza la interfaz implante metal-tejido es inferior a la detectada en sangre. Esta limitación no puede ser superada con un aumento de la dosis sistémica de antibiótico ya que se correría el riesgo de provocar toxicidad orgánica. Así, la terapia antibiótica local se presenta como un prometedor sistema de profilaxis local o incluso tratamiento para este tipo de infecciones.

10

15

Según los datos nacionales del programa de estudio de prevalencia de las infecciones nosocomiales en España, se considera que alrededor del 70% de los pacientes ingresados en los hospitales son portadores de algún dispositivo intravenoso en algún momento de su estancia. Este tipo de dispositivos suelen estar fabricados en base polimérica, como poliuretano, polivinilo, polietileno o teflón. Alrededor del 7% de los pacientes con un dispositivo intravenoso poseen un catéter venoso central, colocado de forma temporal o permanente. Asimismo, en el 4% de los pacientes hospitalizados el dispositivo intravenoso es utilizado para la administración de soluciones parenterales de nutrición.

20

25

El uso de los catéteres vasculares produce, en ocasiones, infecciones de tipo local o sistémico, como la bacteriemia no complicada o complicada. Este tipo de complicaciones tiene una importante morbilidad y una mortalidad no despreciable, siendo la causa más frecuente que obliga a su retirada en cualquier tipo de dispositivo. Las bacteriemias relacionadas con los catéteres vasculares se encuentran entre las infecciones de mayor frecuencia adquiridas en el hospital. En la actualidad se calcula que entre el 15 y el 30% de todas las bacteriemias nosocomiales se relacionan con el uso de dispositivos intravenosos percutáneos. En determinadas unidades de hospitalización, como las unidades de cuidados intensivos (UCI), este tipo de infección se ha relacionado con una elevada morbilidad, una mortalidad atribuible y coste sanitario añadido muy relevante. Los principales agentes etiológicos de más del 95% de este tipo de infecciones suelen ser estafilococos (90% S.

30

35

5 *epidermidis* y 5% *S. aureus*), aunque también pueden ser provocadas por enterobacterias, enterococos o levaduras (<5 % entre todos). De forma análoga a lo que ocurre en las prótesis osteoarticulares, la terapia antibiótica local sería un prometedor sistema de profilaxis local asociado directamente a este tipo de dispositivos médicos que evitaría la aparición de las infecciones asociadas a este tipo de dispositivos y sus graves consecuencias médicas.

10 Las infecciones asociadas a biomateriales producidas por hongos, sobre todo levaduras del género *Candida*, son poco frecuentes (<1% de las IPA y <2% en infecciones de catéteres), pero suelen estar asociadas a infecciones recidivantes o incluso crónicas, y candidemias. Estas infecciones requieren de tratamientos farmacológicos prolongados en el tiempo (más aún que las infecciones producidas por bacterias) y costosos a nivel sanitario y personal, ya que los abordajes quirúrgicos que precisan suelen ser agresivos y/o discapacitantes como, por ejemplo: la amputación  
15 en el caso de las IPA. Por otra parte, las candidemias son un tipo de infección sistémica provocadas por levaduras del género *Candida*, cuya tasa de mortalidad ronda entre el 40 y el 60% de los casos y que con mucha frecuencia son consecuencia de infecciones asociadas a biomateriales. Por ello, evitar y reducir en la medida de lo posible la adherencia y proliferación de levaduras sobre biomateriales  
20 disminuiría la incidencia de estas infecciones y sus devastadoras consecuencias clínicas.

En lo referente a materiales metálicos existen numerosas estrategias centradas en modificar la superficie metálica para dotar a ésta de propiedades bioactivas. Las técnicas más estudiadas son: las técnicas electroquímicas (K.-H. Kim *et al.*,  
25 “Electrochemical surface modification of titanium in dentistry,” *Dent. Mater.J.*, vol. 28, no. 1, pp. 20–36, 200; M. R. Kaluet *et al.*, “Titanium dental implant surfaces obtained by anodic spark deposition – From the past to the future,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 69, pp. 1429–1441, 2016; M. Kulkarni *et al.*, “Titanium nanostructures for biomedical applications,” *Nanotechnology*, vol. 26, p. 62002 (1-18), 2015.), la implantación iónica (S. Agarwal *et al.*, “An experimental study of helium diffusion and helium induced microstructural evolution in ion implanted polycrystalline titanium nitride,” *Acta Mater.*,  
30 vol. 121, pp. 1–14, 2016; A. Shypylenko *et al.*, “Effect of ion implantation on the physical and mechanical properties of Ti-Si-N multifunctional coatings for biomedical applications,” *Mater. Des.*, vol. 110, pp. 821–829, 2016.), la pulverización térmica (M. Gardon *et al.*, “Enhancing the bioactivity of polymeric implants by means of cold gas  
35

spray coatings,” *J. Biomed. Mater. Res. - Part B Appl. Biomater.*, vol. 102, no. 7, pp. 1537–1543, 2014; J. A. Gan *et al.*, Thermal spray forming of titanium and its alloys. Elsevier Inc., 2015), y la tecnología sol-gel (D. Arcos *et al.*, “Sol-gel silica-based biomaterials and bone tissue regeneration,” *Acta Biomater.*, vol. 6, no. 8, pp. 2874–88, Aug. 2010; R. I. M. Asri *et al.*, “A review of hydroxyapatite-based coating techniques: Sol-gel and electrochemical depositions on biocompatible metals,” *J. Mech. Behav. Biomed. Mater.*, vol. 57, pp. 95–108, 2016). En base a esta última se propone la presente invención. Los recubrimientos de tipo sol-gel híbrido órgano-inorgánico surgieron en los años ochenta debido a la expansión de procedimientos sobre la química inorgánica blanda. La tecnología sol-gel presenta unas condiciones de procesamiento atractivas (bajas temperaturas, versatilidad del estado coloidal) que permite mezclar compuestos orgánicos e inorgánicos a escala nanoscópica. Además, permite diseñar materiales con propiedades “a medida” según la aplicación final. La tecnología sol-gel ha sido aplicada para obtener diferentes materiales funcionales como membranas de iones selectivas (A. Jiménez-Morales *et al.*, “A new silver-ion selective sensor based on a polythiacrown-ether entrapped by sol-gel,” *Electrochim. Acta*, vol. 47, no. 13–14, pp. 2281–2287, 2002), sensores electroquímicos (J. Wang, “Electrochemical biosensing based on noble metal nanoparticles,” *Microchim. Acta*, vol. 177, no. 3–4, pp. 245–270, 2012), y protección frente a la corrosión de materiales metálicos (J. Carbonell *et al.*, “Scanning electrochemical microscopy characterization of sol-gel coatings applied on AA2024-T3 substrate for corrosion protection,” *Corros. Sci.*, vol. 111, pp. 625–636, 2016. Actualmente, varios trabajos se centran en implementar dicha técnica para recubrimiento de biomateriales (T. Phan *et al.*, “Structural and anticorrosion performance characterization of phosphosilicate sol-gel coatings prepared from 3-(trimethoxysilyl) propyl methacrylate and bis[2-(methacryloyloxy)ethyl] phosphate,” *Prog. Org. Coatings*, vol. 89, pp. 123–131, Dec. 2015; M. J. Juan-Díaz *et al.*, “Development of hybrid sol-gel coatings for the improvement of metallic biomaterials performance,” *Prog. Org. Coatings*, vol. 96, pp. 42–51, 2015). Los estudios más destacados se basan en la incorporación de partículas de TiO<sub>2</sub> (A. G. B. Castro *et al.*, “Synthesis and electrochemical study of a hybrid structure based on PDMS-TEOS and titania nanotubes for biomedical applications,” *Nanotechnology*, vol. 25, no. 36, p. 365701, 2014;), ZrO<sub>2</sub> (M. Catauro *et al.*, “Corrosion behavior and mechanical properties of bioactive sol-gel coatings on titanium implants,” *Mater. Sci. Eng. C*, vol. 43, pp. 375–382, 2014;) o SiO<sub>2</sub> (X. Wu *et al.*, “Mechanically robust superhydrophobic and superoleophobic coatings derived by sol-gel method,” *Mater. Des.*, vol. 89, pp. 1302–1309, 2016), precursores de hidroxiapatita (A. Durán *et*

5 *al.*, “Sol-gel coatings for protection and bioactivation of metals used in orthopaedic devices,” *J. Mater. Chem.*, vol. 14, no. 14, p. 2282, 2004; S. C. P. Cachinho *et al.*, “Titanium scaffolds for osteointegration: mechanical, in vitro and corrosion behaviour.,” *J. Mater. Sci. Mater. Med.*, vol. 19, no. 1, pp. 451–7, 2008), o adición de compuestos orgánicos como el quitosano (G. Toskas *et al.*, “Chitosan(PEO)/silica hybrid nanofibers as a potential biomaterial for bone regeneration.,” *Carbohydr. Polym.*, vol. 94, no. 2, pp. 713–22, May 2013).

10 Existen varios estudios que emplean la tecnología sol-gel para encapsular moléculas bioactivas y controlar la liberación de las mismas. En este tipo de estudios no se emplean recubrimientos sino que en lugar de aplicar el producto sobre un sustrato éste se seca hasta obtener un cerámico, denominado como xerogel (D. Quintanar-Guerrero *et al.*, “Silica xerogels as pharmaceutical drug carriers.,” *Expert Opin. Drug Deliv.*, vol. 6, no. 5, pp. 485–498, 2009). Algunos antibióticos se han encapsulado mediante esta técnica, por ejemplo la genatimina (Y.-C. Ho *et al.*, “Cytotoxicity of formaldehyde on human osteoblastic cells is related to intracellular glutathione levels.,” *J. Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater.*, vol. 83, no. 2, pp. 340–344, 2007) y la vancomicina (S. Radin *et al.*, “Controlled release of vancomycin from thin sol-gel films on titanium alloy fracture plate material,” *Biomaterials*, vol. 28, no. 9, pp. 1721–1729, 2007). Hasta la fecha, los recubrimientos sol-gel organo-inorgánicos cargados con antibacterianos descritos se componen de poli- $\epsilon$ -caprolactona y un óxido metálico (M. Caruto *et al.*, “Novel sol-gel organic-inorganic hybrid materials for drug delivery”, *J Appl Biomater Biomech*, vol. 8 no. 1, pp. 42-51, 2010; T. Russo *et al.*, “Poly( $\epsilon$ -caprolactone) reinforced with sol-gel synthesized organic-inorganic hybrid fillers as composite substrates for tissue engineering”, *J Appl Biomater Biomech*, vol. 8 no. 3, pp. 146-152, 2010), mientras que los hidrogeles se componen de ácido poliláctido-hialurónico (DAC®) (L. Drago *et al.*, “Does Implant Coating With Antibacterial-Loaded Hydrogel Reduce Bacterial Colonization and Biofilm Formation *in Vitro*?”, *Clin Orthop Relat Res* vol. 472, pp. 3311–3323, 2016) o de polímeros complejos derivados de acrilamida (D. Overstreet *et al.*, “Local Gentamicin Delivery From Resorbable Viscous Hydrogels Is Therapeutically Effective”, *Clin Orthop Relat Res* vol. 473, pp. 337–347, 2015). No obstante, cabe destacar el trabajo realizado por Hernández-Escolano, M. *et al.* 2012 (M. Hernández-Escolano *et al.*, “The design and characterisation of sol-gel coatings for the controlled-release of active molecules,” *J. Sol-Gel Sci. Technol.*, vol. 64, no. 2, pp. 442–451, Sep. 2012) en el cual añaden un fármaco, procaína, a un recubrimiento de tipo sol-gel. El recubrimiento desarrollado en este caso presenta una

naturaleza química diferente a la de la invención puesto que los silanos empleados son otros. Además, no se incorpora un compuesto en base fósforo para mejorar la osteointegración del material en el cuerpo. En lo correspondiente a documentos de patente, el documento EP 2328627 divulga un sustrato metal o cerámico que  
5 comprende un recubrimiento sol-gel poroso formado a partir de al menos dos de los siguientes compuestos: un silano, un silicato y un polisiloxano, que forman una red de enlaces silicio-carbono y silicio-oxígeno. El documento US2008/0063693 divulga revestimientos antimicrobianos para recubrir superficies de un sustrato, particularmente dispositivos médicos. Los revestimientos antimicrobianos están  
10 compuestos de un hidrogel y un agente bioactivo que incluye un material metálico antimicrobiano sustancialmente insoluble en agua que se solubiliza dentro del revestimiento. La naturaleza química de los recubrimientos divulgados en ambos documentos EP2328627 y US2008/0063693 es completamente diferente a la de la presente invención puesto que los precursores del método sol-gel son diferentes.  
15 Cabe destacar la versatilidad que presenta la presente invención en comparación con los documentos en cuanto a método de aplicación y adherencia a distintos sustratos.

## DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

20 En un primer aspecto, la presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel sobre un sustrato caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- a) preparación de una disolución de los silanos 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS), en una relación molar  
25 MAPTMS:TMOS entre 1:1 y 1:2 en un alcohol  $C_1-C_3$ , donde la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y los moles de alcohol  $C_1-C_3$  está entre 1:3 y 1:6, preferiblemente 1:3,
- b) adición de un compuesto en base fósforo seleccionado de entre tris(trimetilsilil)fosfito y dimetiltrimetilsililfosfito a la disolución preparada en la  
30 etapa anterior a), donde la relación entre los moles del compuesto en base fósforo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS está entre 1:15 y 1:25, preferiblemente 1:20,
- c) adición de agua gota a gota sobre la disolución resultante de la etapa b), donde la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y  
35 los moles de agua está entre 1:3 y 1:6, preferiblemente 1:3, obteniéndose una solución coloidal,



d) la solución coloidal obtenida en la etapa c) se deja reaccionar entre 4 y 48 horas, preferiblemente 24h, a una temperatura entre 15-35 °C y 25-55 % de humedad relativa para obtener una composición de recubrimiento que comprende una red polisiloxánica, es decir, una red con enlaces Si-O-Si.

5

Preferiblemente, las etapas a) a d) se realizan en una cabina en la que se pueda controlar la temperatura y humedad

10

En una realización preferida de la invención, se disuelve o dispersa al menos un compuesto antimicrobiano en el agua que posteriormente se adiciona gota a gota sobre la disolución formada en la etapa b).

15

Preferiblemente, en el caso de que el agua tenga disuelto o disperso un antimicrobiano, la cantidad máxima del mismo que se adiciona dependerá de su solubilidad máxima en agua. El rango de concentración de antimicrobiano adicionado se establecerá entre la cantidad máxima limitada por la solubilidad del mismo en agua y la no adición del mismo.

20

A modo de ejemplo, para un antimicrobiano que presente una solubilidad en agua de al menos 1 µg/ml, la relación entre los moles del mismo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS está entre 0,000047:1 y 0,002:1, más preferiblemente entre 0,001:1 y 0,002:1, y aún más preferiblemente 0,002:1

25

En la presente invención, el término antimicrobiano incluye antibióticos bactericidas y bacteriostáticos, antifúngicos, antivirales, antiparasitarios, antisépticos y desinfectantes.

30

En una realización preferida, los antimicrobianos son antibióticos bactericidas o antifúngicos. En una realización más preferida los antibióticos son antibióticos pertenecientes a la familia de las quinolonas, concretamente a las fluoroquinolonas, como, por ejemplo, el *moxifloxacino*. En otra realización preferida, los antimicrobianos son antifúngicos pertenecientes a la familia de los triazoles como, por ejemplo, el *fluconazol*.

En una realización preferida de la invención, el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> en el que se prepara la disolución 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS) es etanol. No obstante, el metanol, propanol e iso-propanol también podrían utilizarse.

5 En una realización preferida de la invención el compuesto en base fósforo es tris(trimetilsilil)fosfito.

A fin de obtener un sustrato recubierto, la composición de recubrimiento obtenida en la etapa d) se deposita sobre un sustrato. La deposición de dicha composición sobre el sustrato se puede llevar a cabo mediante la técnica de inmersión, para lo cual se sumerge el sustrato en la composición obtenida en la etapa d), o bien mediante pulverización de la composición de recubrimiento sobre el sustrato.

15 El sustrato es preferiblemente un implante de uso médico-quirúrgico tal como prótesis o materiales metálicos (prótesis osteoarticular, mallas metálicas, implantes dentales, tornillos, varillas y placas de material de osteosíntesis, grapas de sutura, entre otros), y materiales de plástico (catéter intravenosos centrales y periféricos, catéteres urinarios, tubos de drenaje quirúrgico, mallas quirúrgicas, componentes poliméricos de prótesis osteoarticular, hilo de sutura, válvulas cardíacas sintéticas, marcapasos, stents, prótesis genitales, implantes mamarios, implantes de cirugía estética como: de mentón, pómulos, etc., entre otros).

Una vez depositada la composición de recubrimiento sobre un sustrato, se lleva a cabo el secado de la misma. En una realización preferida, el secado de la composición depositada sobre el sustrato se realiza a una temperatura entre 40°C y 60 °C, a una presión de entre 1 bar y 2 bares y durante un tiempo entre 1h y 24 h.

El procedimiento de la presente invención a partir de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS) y los compuestos en base fósforo mencionados permite la obtención de un recubrimiento sol-gel compuesto por una red órgano-inorgánica nebulizable y degradable en condiciones fisiológicas (biodegradable) y cuyos productos de degradación no son tóxicos para el tejido circundante (biocompatible), además de favorecer la osteointegración, lo que le hace especialmente útil para recubrir implantes o dispositivos implantables de uso biomédico. La degradación del recubrimiento en medios acuosos, como lo es un medio fisiológico, se basa en una degradación hidrolítica que genera como

subproductos un compuesto en base silicio y agua. El método sol-gel permite adaptar el producto al método de aplicación requerido para la pieza final. Mediante una optimización de la viscosidad (por ejemplo, controlando el tiempo de la etapa d) citada anteriormente) es posible aplicar el recubrimiento sobre el sustrato por inmersión o nebulizando la superficie del sustrato mediante un aerosol.

Además, el recubrimiento obtenido puede contener y liberar durante su degradación un antimicrobiano, por lo que presenta propiedades bactericidas. Esta característica permite prevenir o tratar a nivel local la infección asociada a biomateriales poliméricos y metálicos en aplicaciones biomédicas. La versatilidad del método sol-gel permite controlar el tiempo de degradación del recubrimiento modificando parámetros del procedimiento como, por ejemplo, el tiempo de reacción, la temperatura y tiempo de secado o la aplicación de varias capas de recubrimiento sobre el sustrato. Mediante un estudio electroquímico de la cinética de degradación del recubrimiento es posible diseñar un recubrimiento con la velocidad de degradación que se requiera para cada aplicación.

Otro aspecto de la invención se refiere a la composición de recubrimiento obtenida según el proceso definido anteriormente que comprende las etapas a) a d), así como su uso para recubrir un implante.

Una característica muy importante de la composición de recubrimiento obtenida mediante el proceso de la presente invención (etapas a-d)) es que es nebulizable, lo que permite su aplicación por *spray* sobre un sustrato, bien sea de material metálico o polimérico de uso médico-quirúrgico que requieran un comportamiento antiséptico, profiláctico y/o terapéutico. Al poder ser nebulizada, la composición de recubrimiento permite recubrir solo aquellas partes de los sustratos o dispositivos implantables que según el juicio del profesional clínico o de la casa comercial del sustrato considere más susceptible de infectarse. Por otra parte, el *spray* permite controlar la cantidad depositada sobre el implante acorde a su finalidad terapéutica: la prevención se lograría con una capa fina, mientras que el tratamiento local requeriría capas del sol-gel más gruesas.

La composición de la invención es compatible con aleaciones metálicas, tales como acero inoxidable, aleaciones en base titanio, aleación CrCoMo y con polímeros, tales como poliuretano, polivinilo y polietileno.

Otro aspecto de la invención se refiere al sustrato provisto de un recubrimiento sol-gel obtenido según el primer aspecto de la invención. El sustrato puede ser de metal o de material polimérico, preferiblemente de uso biomédico como es un implante. Ejemplos no limitativos de sustratos son un catéter intravenoso, una prótesis articular, una prótesis osteoarticular, un hilo de sutura, una válvula cardíaca, etc.

Por el término alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> se entiende una cadena lineal o ramificada de 1 a 3 átomos de carbono con al menos un grupo funcional hidroxilo. Por el término alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>. Ejemplos de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> son metano, etanol, propanol e iso-propanol.

En la presente invención, como implante se entiende cualquier prótesis, tejido, dispositivo o sustancia sólida sintética que se coloca en el cuerpo de forma epicutánea, percutánea, intradérmica, subdérmica, intramuscular y/o transóseo durante un periodo de tiempo determinado o indefinido para administrar un tratamiento, solucionar algún problema fisioanatómico, o simplemente con fines estéticos. Ejemplos (no limitativos) de implantes son: prótesis osteoarticular, mallas metálicas, implantes dentales, tornillos, varillas y placas de material de osteosíntesis, catéter intravenosos centrales y periféricos, catéteres urinarios de todo tipo, tubos de drenaje quirúrgico, componentes poliméricos de prótesis osteoarticular, mallas quirúrgicas, válvulas cardíacas sintéticas, marcapasos, *stents*, prótesis genitales, implantes mamarios submuscular, subfascial o subglandular, implante musculares submuscular o subfascial, implantes de cirugía estética como: de mentón, pómulos, etc.; entre otros. También se incluye dentro de la definición de implante cualquier producto sanitarios de uso quirúrgico que se coloca en el cuerpo, como hilo de sutura, grapas, etc.

A lo largo de la descripción y las reivindicaciones la palabra "comprende" y sus variantes no pretenden excluir otras características técnicas, aditivos, componentes o pasos. Para los expertos en la materia, otros objetos, ventajas y características de la invención se desprenderán en parte de la descripción y en parte de la práctica de la invención. Los siguientes ejemplos y figuras se proporcionan a modo de ilustración, y no se pretende que sean limitativos de la presente invención.

35

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS**

FIG. 1: Muestra micrográficas realizadas mediante microscopio electrónico de barrido a una magnificación de 12000 de la superficie de un recubrimiento sol-gel aplicado sobre un sustrato en base titanio. A) recubrimiento sin adición de compuesto en base fósforo, B) recubrimiento con adición de compuesto en base fósforo, y C) recubrimiento con adición de compuesto en base fósforo en una relación molar de 1:20 con respecto a los silanos y una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,002:1 con respecto a los silanos.

FIG. 2: Muestra los mapas obtenidos mediante Microscopía electroquímica de barrido (en inglés, *Scanning Electrochemical Microscopy*) del sustrato metálico a A) 2 h y B) 12 horas de inmersión en un fluido fisiológico; del recubrimiento con una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1 con respecto a los silanos a C) 2 h y D) 12 horas de inmersión, y del recubrimiento con una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,002:1 con respecto a los silanos a E) 2 h y F) 12 horas de inmersión.

FIG. 3: Formación de una película bacteriana ("*biofilm*") de las distintas especies bacterianas testadas (columna izquierda) y cantidad de bacterias planctónicas (no adheridas al recubrimiento) (columna derecha) sobre la matriz del recubrimiento de invención depositado sobre el sustrato y secado, sin incluir antimicrobiano (P2) y con distintas concentraciones de moxifloxacino: 25 mg/20 mL (P2+A25), que corresponde a una relación molar moxifloxacino: suma de moles de silano de 0,001:1 y 50 mg/20 mL (P2+A50), que corresponde a una relación molar moxifloxacino: suma de moles de silano de 0,002:1.

FIG. 4: Resultados de los ensayos de citotoxicidad del recubrimiento de invención depositado sobre el sustrato y secado, sin incluir antimicrobiano (P2) y con distintas concentraciones de moxifloxacino: 25 mg/20mL (P2+A25), que corresponde a una relación molar moxifloxacino: suma de moles de silano de 0,001:1 y 50 mg/20 mL (P2+A50), que corresponde a una relación molar moxifloxacino: suma de moles de silano de 0,002:1.

FIG. 5: Formación de una película fúngica ("*biofilm*") de *Candida albicans* ATCC 10231 (izquierda) y cantidad de levaduras planctónicas (no adheridas al recubrimiento) (derecha) sobre la matriz del recubrimiento de invención depositado sobre el sustrato y secado, sin incluir antimicrobiano (P2) y con una concentración de

fluconazol de 13 mg/20 mL (P2+F13), que corresponde a una relación molar moxifloxacino: suma de moles de silano de 0,0009:1.

5 FIG. 6: Espectros obtenidos por Resonancia Magnética Nuclear con núcleo de silicio ( $^{29}\text{Si}$ -RMN) de la composición de recubrimiento (xerogel) obtenido en la etapa d) del procedimiento: P2', un xerogel con una relación molar de silanos MAPTMS y TMOS de 1:2 con una adición de tris(trimetilsilil)fosfito en una relación molar de 1:20 con respecto a un mol de silanos; P2'+A25', el xerogel con las mismas relaciones molares que P2' y al cual se le ha añadido una cantidad de moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1 con respecto a los silanos; y P2'+A50', el xerogel con las mismas relaciones molares que P2' y una cantidad de moxifloxacino en una relación molar de 0,002:1 con respecto a los silanos.

## 15 EJEMPLOS

A continuación se ilustrará la invención mediante unos ensayos realizados por los inventores, que pone de manifiesto la efectividad del procedimiento y recubrimiento de la invención.

20 *Ejemplo 1: Preparación del recubrimiento sol-gel con una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1 y 0,002:1 con respecto a los silanos MAPTMS y TMOS*

La solubilidad del moxifloxacino (Sigma Aldrich) en agua es de 19,6 mg/ml.

25 Para la preparación del recubrimiento se llevan a cabo las siguientes etapas:

- en un primer vial de vidrio de tamaño adecuado se prepara una disolución de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS, 98% de Acros Organics) y tetrametoxisilano (TMOS, 98% de Acros Organics) en una relación molar MAPTMS:TMOS de 1:2 bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,
- 30 - se añade etanol al vial hasta una relación molar 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS):etanol de 1:3 bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,
- se añade un compuesto en base fósforo, tris(trimetilsilil)fosfito ( $\geq 95\%$  Sigma Aldrich), donde la relación entre los moles del compuesto en base fósforo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS es de 1:20; se deja dispersar la mezcla
- 35 durante al menos 5 minutos,

- en un segundo vial se disuelve moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1, o bien de 0,002:1, con respecto a la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS en una cantidad de agua destilada, donde la relación entre la suma de moles de los silanos y el agua es de 1:3,

5 - se añade gota a gota el segundo vial al primero bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,

- se deja la síntesis durante 24 horas controlando la temperatura entre 15-35 °C y 25-55 % de humedad relativa, obteniendo así la composición de recubrimiento.

-

#### 10 *Recubrimiento del sustrato:*

La composición de recubrimiento obtenida tras 24 horas de reacción se utiliza para recubrir un sustrato de titanio. Para ello, mediante un equipo para recubrir por inmersión (*dip-coater*), se introduce el sustrato a recubrir en un vial que contiene la  
15 composición de recubrimiento a una velocidad de 200 mm/minuto. Seguidamente se saca inmediatamente el sustrato del sol a la misma velocidad de 200 mm/minutos minimizando así el tiempo de residencia del mismo dentro del sol.

Alternativamente, el sustrato de titanio se puede recubrir por *spray*, para lo cual,  
20 mediante un compresor a pistón (aerosol), se aplica la composición de recubrimiento obtenida tras 24 h de reacción sobre el sustrato a una presión de 3,5 bares durante 10 segundos.

#### *Secado del recubrimiento:*

25

Una vez recubierto el sustrato, se lleva a cabo el secado del mismo. Para ello, el sustrato o sustratos recubiertos se colocan sobre una superficie horizontal y se introducen en una estufa a 60 °C y 2 bares durante una hora. Transcurrida una hora, se desconecta la temperatura y se mantienen los sustratos dentro de la estufa con la  
30 presión de 2 bares aplicada durante al menos 12 horas.

La figura 1 muestra micrografías realizadas mediante microscopio electrónico de barrido de la superficie de un recubrimiento sol-gel aplicado sobre un sustrato en base titanio. A) recubrimiento sin adición del compuesto en base fósforo, B) recubrimiento  
35 con adición de compuesto en base fósforo, y C) recubrimiento con adición de

compuesto en base fósforo en una relación molar de 1:20 con respecto a los silanos y una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,002:1 con respecto a los silanos.

5 La matriz sol-gel presenta una coloración grisácea mientras que las zonas con mayor contenido en fósforo presentan una coloración clara y con una morfología redondeada y localizada. Se ha comprobado mediante la adición del compuesto en base fósforo la creación de zonas localizadas específicas con mayor contenido en fósforo que permitirán un mejor reconocimiento de la superficie por parte de las células debido a la oxidación del fosfito a fosfato. Esto contribuirá a mejorar la osteointegración del sustrato y por lo tanto a aumentar las posibilidades de éxito del implante o sustrato implantable de uso clínico.

Ejemplo 2: Degradación del recubrimiento sol-gel en un medio fisiológico a 37 °C

15 La degradación del recubrimiento en un medio fisiológico simulado a 37 °C se ha estudiado mediante una técnica electroquímica localizada: Microscopía electroquímica de barrido, que se conoce como SECM por sus siglas en inglés (*Scanning Electrochemical Microscopy*). La técnica permite monitorizar *in situ* la degradación del recubrimiento realizando mapeos que comprenden un área de 1000x1000  $\mu\text{m}^2$  a lo largo del tiempo. Se registra la actividad electroquímica del medio mediante la adición de un mediador, ferrocenometanol. Se realizó el estudio de recubrimientos con una relación molar de moxifloxacino con respecto a los silanos de 0,001:1 y 0,002:1 El estudio también se realizó sobre el sustrato metálico sin recubrimiento, en este caso, un sustrato en base titanio. La figura 2 muestra los mapas obtenidos a 2 h y 12 horas de inmersión en el fluido fisiológico del sustrato metálico (Figura A-B) y de los recubrimientos con una adición de moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1 (Figura C-D) y 0,002:1 (Figura E-F) con respecto a los silanos. Se observa como el recubrimiento con menor cantidad de antibiótico mantiene sus propiedades aislantes tras 12 horas de inmersión en el fluido. Las propiedades aislantes del recubrimiento se traducen en la obtención de corrientes menores a 1 mA. El recubrimiento con mayores cantidades de antibiótico presenta, sin embargo, tras 12 horas de inmersión, zonas localizadas de mayor actividad electroquímica. La aparición de estas zonas localizadas se debe a la pérdida progresiva del recubrimiento lo que provoca que en ciertas zonas el fluido esté en contacto con el sustrato metálico. La cinética de degradación del recubrimiento está estrechamente relacionada con la cantidad de



antibiótico añadido debido a un diferente grado de reticulación. Por consiguiente, la adición de antibiótico puede ser formulada en función de la cinética de degradación que se requiera para el recubrimiento.

- 5 Por otra parte, la liberación del moxifloxacino en fluido fisiológico a 37 °C se puede estudiar mediante dos métodos: absorbancia y fluorescencia. El moxifloxacino es un compuesto que forma un complejo coloreado en presencia de Fe(III) cuya absorbancia puede ser medida a longitudes de onda de 450 nm (W.F. El-Hawary et al., “Mutual Spectrophotometric Determination of Moxifloxacin Drug and Iron ( III ) Ions By  
10 Formation of a Complex Compound”, European Chemical Bulletin, Vol 2, nº1 (2013)). Mediante una curva de calibración previa se puede conocer la concentración de antibiótico liberado. El mismo procedimiento puede realizarse mediante fluorescencia ya que el compuesto se excita y emite señales a 296 y 471 nm, respectivamente (M. Bajgrowicz et al., “Release of Ciprofloxacin and Moxifloxacin From Daily Disposable  
15 Contact Lenses From an In Vitro Eye Model,” vol. 5, no. 6, 2016).

Ejemplo 3: Estudio de formación de una película bacteriana (biofilm) en el sustrato recubierto mediante el procedimiento de la invención adicionando un antibiótico

- 20 En los ensayos para el estudio de desarrollo de *biofilm* se han empleado 3 cepas de colección de tres especies distintas: *S. aureus* 15981, *S. epidermidis* ATCC 35984 y *Escherichia coli* ATCC 25922. Las tres especies de bacterias utilizadas fueron elegidas por ser responsables de entre un 75 y 85 % de las infecciones asociadas a prótesis osteoarticulares y de más de un 95% de las infecciones asociadas a  
25 materiales plásticos de uso clínico.

- Cada especie fue cultivada en un medio inductor de la formación de *biofilm* en presencia un sustrato consistente en un disco de 15 mm de diámetro de titanio elaborado por pulvimetalurgia cubierto con una cara por el recubrimiento de invención  
30 cargado con distintas relaciones molares de antibiótico con respecto a los silanos: 0:1 (P2), 0,001:1 (P2+A25) y 0,002:1 (P2+A50). Después de 24 horas de incubación con 5% CO<sub>2</sub> a 37°C, los discos se lavaron tres veces en suero fisiológico estéril y el recubrimiento de cada disco se retiró completamente por raspado y se estimó la concentración de bacterias crecidas y adheridas a cada uno de los recubrimientos por  
35 unidad de área. La concentración de bacterias no adheridas (planctónicas) pero crecidas en presencia de cada recubrimiento se estimó por absorbancia a 600 nm.

Todos los ensayos fueron realizados por triplicado. El estudio estadístico fue realizado mediante el *software* STATA 11.0 SpecialEdition. Los resultados se muestran en la figura 3.

5

Los resultados de estos ensayos han mostrado una inhibición completa de la formación de *biofilm* bacteriano y una drástica reducción en el crecimiento planctónico sobre y en presencia de la formulación P2+A50.

10 *Ejemplo 4: Estudios de citotoxicidad del recubrimiento preparado mediante el procedimiento de la presente invención.*

La no-citotoxicidad de los productos resultantes del recubrimiento de invención se descartó usando el kit comercial CytoTox 96® NonRadioactiveCytotoxicity. Durante este ensayo se evaluó la citotoxicidad que podría ejercer el recubrimiento de invención frente a una concentración determinada de células MC3T3-E1 durante su diferenciación a lo largo de 48 h. En cada ensayo se realizaron ocho réplicas y se realizó por duplicado. El estudio estadístico fue realizado mediante el *software* STATA 11.0 SpecialEdition.

20

Los resultados ponen de manifiesto que los productos resultantes de la degradación del recubrimiento de invención cargado o no con moxifloxacino no ejercen toxicidad sobre las células durante su diferenciación (Figura 4). Estos resultados abalan la biocompatibilidad del recubrimiento obtenido mediante el procedimiento de la presente invención.

25

*Ejemplo 5: Preparación del recubrimiento sol-gel con una adición de fluconazol en una relación molar de 0,0009:1 con respecto a los silanos.*

30 La solubilidad del fluconazol (Sigma Aldrich) en agua es de 8-10 mg/ml

Para preparar el recubrimiento se realizan las siguientes etapas:

- en un primer vial de vidrio de tamaño adecuado se prepara una disolución de 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS, 98% de Acros Organics) y tetrametoxisilano (TMOS, 98% de Acros Organics) en una relación molar MAPTMS:TMOS de 1:2 bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,

35

- se añade etanol al vial hasta una relación molar 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS):etanol de 1:3 bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,

5 - se añade un compuesto en base fósforo, tris(trimetilsilil)fosfito ( $\geq 95\%$  Sigma Aldrich), donde la relación entre los moles del compuesto en base fósforo y la suma de moles de los silanos es de 1:20; se deja dispersar la mezcla durante al menos 5 minutos,

10 - en un segundo vial se disuelve fluconazol en una relación molar de 0,0009:1 con respecto a la suma de moles de los silanos en una cantidad de agua destilada, donde la relación entre la suma de moles de los silanos y el agua es de 1:3,

- se añade gota a gota el segundo vial al primero bajo agitación vigorosa de 400-600 rpm,

- se deja la síntesis durante 24 horas controlando la temperatura entre 15-35 °C y 25-55 % de humedad relativa, obteniendo así la composición de recubrimiento.

15

El recubrimiento del sustrato y secado del mismo se realiza de la misma forma indicada en el ejemplo 1.

20 *Ejemplo 6: Estudio de formación de una película fúngica (biofilm) en el sustrato recubierto mediante el procedimiento de la invención adicionando antifúngico*

20

De forma análoga a lo especificado en el ejemplo 3, se testó la capacidad antifúngica del recubrimiento cargándolo con fluconazol con una cepa de colección de *C. albicans*, el agente fúngico implicado en más del 85% de las infecciones fúngicas asociadas a biomateriales. Las principales modificaciones respecto a la metodología empleada con las bacterias fueron dos: (1) el medio inductor de la formación de *biofilm* específico de levaduras, y (2) la concentración de levaduras planctónicas pero crecidas en presencia de cada recubrimiento se estimó por absorbancia a 540 nm. Los resultados se muestran en la Figura 5.

25

30

Los resultados de estos ensayos han mostrado reducir 6 veces la formación de *biofilm* fúngico y una reducción de aproximadamente del 50 % en el crecimiento planctónico sobre y en presencia de la formulación P2+F13. Estos resultados podrían ser potenciados en función de concentración de fluconazol contenido en el sol-gel.

35

Ejemplo 7: Caracterización de la red polisiloxánica (xerogel) de la composición de recubrimiento obtenida en la etapa d) del procedimiento de la presente invención con adiciones de moxifloxacino en una relación molar de 0,001 y 0,002 con respecto a un mol de silanos, mediante Resonancia Magnética Nuclear de núcleo de silicio ( $^{29}\text{Si}$ -RMN).

La naturaleza química y el grado de entrecruzamiento de la red polisiloxánica se estudia mediante RMN y se ha elegido un núcleo de silicio puesto que los precursores de la red son en base silicio. La red polisiloxánica se caracteriza por la formación de enlaces siloxano, Si-O-Si, y para que dichos enlaces puedan formarse, el silano debe presentar al menos un grupo hidrolizable. Se define grupo hidrolizable a aquel grupo que unido a un átomo de silicio puede ser sustituido por un grupo hidroxilo (-OH) aportado por las moléculas de agua que intervienen en la reacción de hidrólisis. Posteriormente, y simultáneamente una vez comenzada la reacción de hidrólisis, se produce la reacción de condensación mediante la liberación de una molécula de agua que da lugar a la formación del enlace siloxano. El silano MAPTMS ( $\text{R}'\text{-Si}(\text{OR})_3$ ) presenta 3 grupos hidrolizables y la señal recibida se identifica con la letra  $\text{T}^n$ , siendo n el número de grupos hidrolizados que varía entre 0 y 3 y los cuales se identifican a diferentes desplazamientos químicos ( $\delta$ ). Así, los enlaces Si-O-Si generados por MAPTMS se identifican a:  $\text{T}^0$  a -42,8 ppm;  $\text{T}^1$  49,1 ppm;  $\text{T}^2$  a -57,7 ppm; y  $\text{T}^3$  a -67,3 ppm. El silano TMOS ( $\text{Si}(\text{OR})_4$ ) presenta 4 grupos hidrolizables a los cuales se les designa como  $\text{Q}^n$ , siendo n el número de grupo hidrolizables que varía de 0 a 4 y los cuales se identifican a:  $\text{Q}^0$  a -78,5 ppm;  $\text{Q}^1$  a -85,0 ppm;  $\text{Q}^2$  a -91,2 ppm;  $\text{Q}^3$  a -101,0 ppm; y  $\text{Q}^4$  a -110,4 ppm. Además, a 12 ppm se puede identificar la señal recibida por la formación de enlaces Si-P generada por la reacción entre los silanos y el compuesto en base fósforo lo que contribuye a aumentar el entrecruzamiento de la red polisiloxánica. La FIG. 6 muestra los espectros obtenidos para: P2', un xerogel con una relación molar de silanos MAPTMS y TMOS de 1:2 con una adición de tris(trimetilsilil)fosfito en una relación molar de 1:20 con respecto a un mol de silanos; P2'+A25', el xerogel con las mismas relaciones molares que P2' y al cual se le ha añadido una cantidad de moxifloxacino en una relación molar de 0,001:1 con respecto a los silanos; y P2'+A50', el xerogel con las mismas relaciones molares que P2' y una cantidad de moxifloxacino en una relación molar de 0,002:1 con respecto a los silanos.

La Tabla 1 muestra las contribuciones de cada silano a la formación de la red polisiloxánica. Los resultados muestran que la naturaleza química del enlace

5 polisiloxánico de la red P2' está constituida por una contribución del 41,9% por parte del silano MAPTMS y un 42,9% del TMOS. Además, la reacción entre los silanos y el compuesto en base fósforo que genera la formación de un enlace Si-P aporta una contribución del 15,2% al entrecruzamiento de la red. Se observa que la adición del antibiótico no modifica el grado de entrecruzamiento de la red polisiloxánica de la composición de recubrimiento, ya que las contribuciones al entrecruzamiento por parte de los silanos MAPTMS y TMOS, es decir los enlaces Si-O-Si. solo varían entre 41,0-42,7 % y 42,6-43,0 %, respectivamente. La contribución al entrecruzamiento restante se debe a enlaces Si-P.

10

TABLA.1: Resumen de las contribuciones de cada silano a la formación de la red polisiloxánica de los espectros de <sup>29</sup>Si-RMN obtenidos a partir de la FIG. 6

Síntesis	Proporciones relativas <sup>a</sup> (%)				Ratio <sup>b</sup> (%)		
	T <sup>2</sup>	T <sup>3</sup>	Q <sup>3</sup>	Q <sup>4</sup>	T <sup>n</sup>	Q <sup>n</sup>	Si-P
P2'	10,7	31,2	26,1	16,8	41,9	42,9	15,2
P2'+A25'	12,3	30,4	26,4	16,6	42,7	43,0	14,3
P2'+A50'	10,6	30,4	25,2	17,4	41,0	42,6	16,4

<sup>a</sup>proporciones relativas (%):  $T^i = (T^i / \sum_{i=1}^3 T) \cdot 100$  ;  $Q^j = (Q^j / \sum_{j=2}^4 Q) \cdot 100$

15 <sup>b</sup> ratio (%):  $T^n = \{ \sum_{i=1}^3 T / (\sum_{i=1}^3 T + \sum_{j=2}^4 Q + Si - P) \} \cdot 100$  ;

$$Q^n = \{ \sum_{j=2}^4 Q / (\sum_{i=1}^3 T + \sum_{j=2}^4 Q + Si - P) \} \cdot 100 ; Si - P = \{ Si - P / (\sum_{i=1}^3 T + \sum_{j=2}^4 Q + Si - P) \} \cdot 100$$

## REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel sobre un sustrato caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
- 5 a) preparación de una disolución de los silanos 3-metacriloxipropiltrimetoxisilano (MAPTMS) y tetrametoxisilano (TMOS), en una relación molar MAPTMS:TMOS entre 1:1 y 1:2 en un alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub>, donde la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y los moles de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> está entre 1:3 y 1:6,
- b) adición de un compuesto en base fósforo seleccionado de entre  
10 tris(trimetilsilil)fosfito y dimetiltrimetilsililfosfito a la disolución preparada en la etapa anterior a) donde la relación entre los moles del compuesto en base fósforo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS está entre 1:15 y 1:25,
- c) adición de agua gota a gota sobre la disolución resultante de la etapa b), donde la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y los moles de agua  
15 está entre 1:3 y 1:6, obteniéndose una solución coloidal,
- d) la solución coloidal obtenida en la etapa c) se deja reaccionar entre 4 y 48 horas a una temperatura entre 15-35 °C y 25-55 % de humedad relativa para obtener una composición de recubrimiento.
- 20 2. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación 1, caracterizado porque el agua que se adiciona en la etapa c) comprende al menos al menos un compuesto antimicrobiano disuelto o disperso.
3. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación  
25 2, caracterizado porque el compuesto antimicrobiano presenta una solubilidad en agua de al menos 1µg/ml y la relación entre los moles del mismo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS está entre 0,000047:1 y 0,002:1.
4. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación  
30 3, caracterizado porque la relación entre los moles del compuesto antimicrobiano y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS está entre 0,001:1 y 0,002:1.
5. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación  
35 4, caracterizado porque la relación entre los moles del compuesto antimicrobiano y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS es de 0,002:1.

6. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 5, caracterizado porque el compuesto antimicrobiano es seleccionado entre al menos un antibiótico perteneciente a la familia de las fluoroquinolonas o al menos un antifúngico pertenecientes a la familia de los triazoles.

5

7. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación 6, caracterizado porque el compuesto antimicrobiano es el antibiótico moxifloxacino o el antifúngico fluconazol.

10

8. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es etanol.

15

9. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y los moles de alcohol C<sub>1</sub>-C<sub>3</sub> es 1:3.

20

10. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque un compuesto en base fósforo es tris(trimetilsilil)fosfito.

25

11. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la relación entre los moles del compuesto en base fósforo y la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS es de 1:20.

30

12. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la relación entre la suma de moles de los silanos MAPTMS y TMOS y los moles de agua es 1:3.

13. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque en la etapa d) la solución coloidal se deja reaccionar durante 24 horas.

35

14. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, caracterizado porque la composición de recubrimiento obtenida en la etapa d) se deposita sobre un sustrato.

15. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación 14, caracterizado la composición de recubrimiento obtenida en la etapa d) se deposita sobre un sustrato mediante inmersión del sustrato en dicha composición de recubrimiento.

5

16. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación 14, caracterizado la composición de recubrimiento obtenida en la etapa d) se deposita sobre un sustrato mediante pulverización de dicha composición de recubrimiento sobre dicho sustrato.

10

17. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16, caracterizado porque el sustrato es un implante.

15

18. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16 caracterizado porque se lleva a cabo el secado de la composición de recubrimiento una vez que ésta ha sido depositada sobre el sustrato.

20

19. Procedimiento para la obtención de un recubrimiento sol-gel, según reivindicación 18, caracterizado porque el secado se lleva a cabo a una temperatura entre 40°C y 60 °C, a una presión de entre 1 bar y 2 bares y durante un tiempo entre 1h y 24 h.

20. Composición de recubrimiento obtenida en cualquiera de las reivindicaciones 1 a 13.

25

21. Uso de la composición descrita en la reivindicación 20 para recubrir un implante.

30

22. Uso de la composición, según reivindicación 21 donde el implante es un implante de uso médico-quirúrgico seleccionado entre los siguientes: prótesis osteoarticular, malla metálica, implante dental, tornillo, varilla, placa de material de osteosíntesis, grapa de sutura, catéter intravenoso central y periférico, catéter urinario, tubo de drenaje quirúrgico, malla quirúrgica, componente polimérico de prótesis osteoarticular, hilo de sutura, válvula cardíaca sintética, marcapasos, *stent*, prótesis genital, implante mamario submuscular, subfascial o subglandular, implante musculares submuscular o subfascial, implante de mentón e implante de pómulo.

35



23. Sustrato que comprende un recubrimiento sol-gel obtenido por cualquiera de las reivindicaciones 14 a 19.

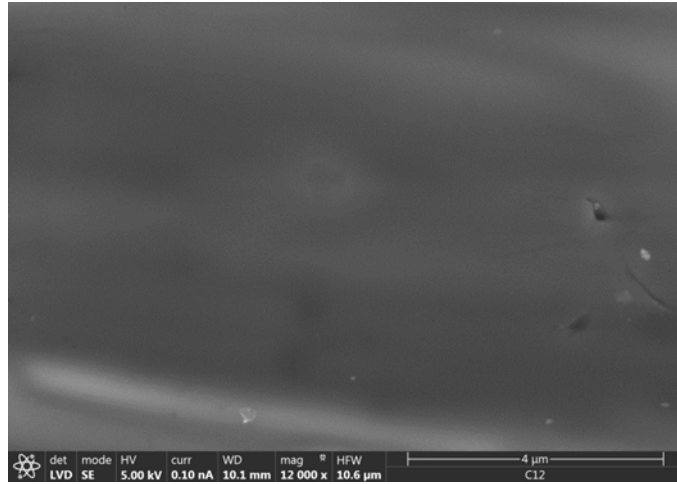
24. Sustrato según reivindicación 23 donde el sustrato es un implante.

5

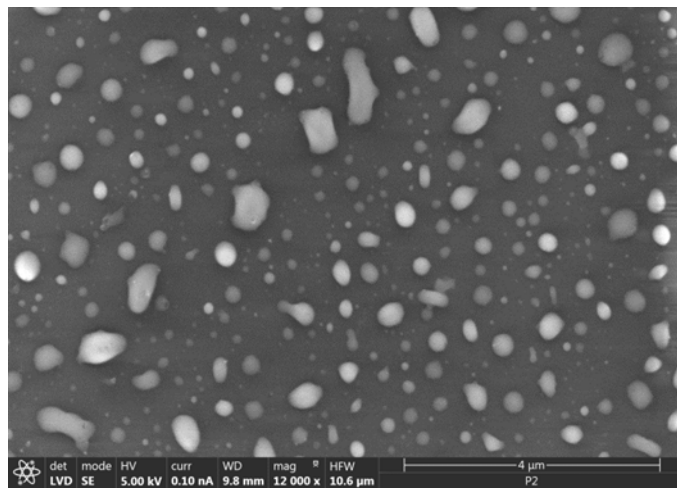
25. Sustrato según reivindicación 24 seleccionado entre prótesis osteoarticular, malla metálica, implante dental, tornillo, varilla, placa de material de osteosíntesis, grapa de sutura, catéter intravenoso central y periférico, catéter urinario, tubo de drenaje quirúrgico, malla quirúrgica, componente polimérico de prótesis osteoarticular, hilo de sutura, válvula cardíaca sintética, marcapaso, stent, prótesis genital, implante mamario implante musculares submuscular o subfascial, implante de mentón e implante de pómulo.

10

A)



B)



C)

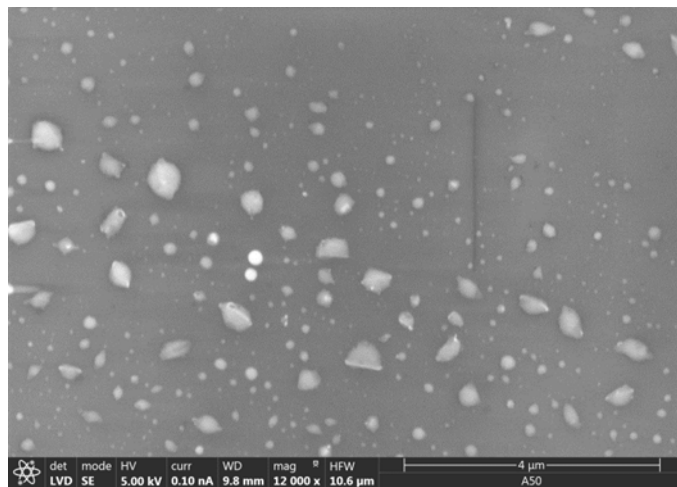


FIG. 1

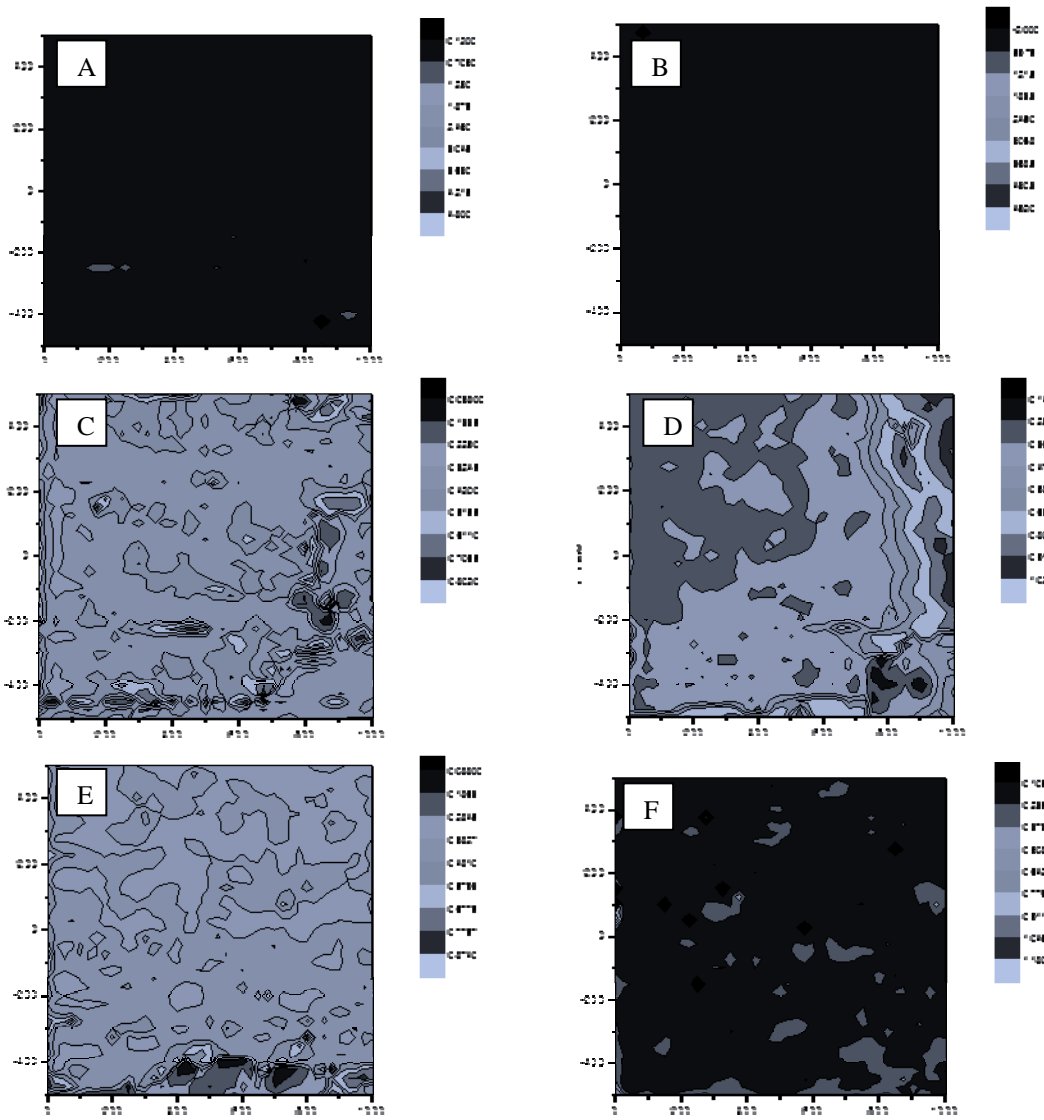
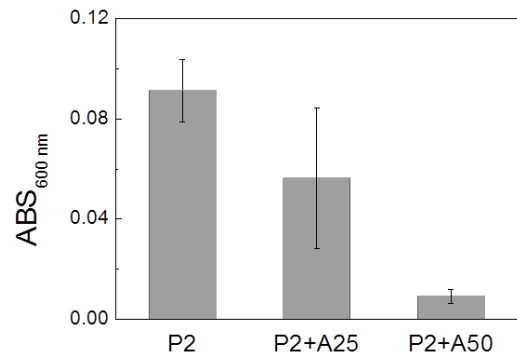
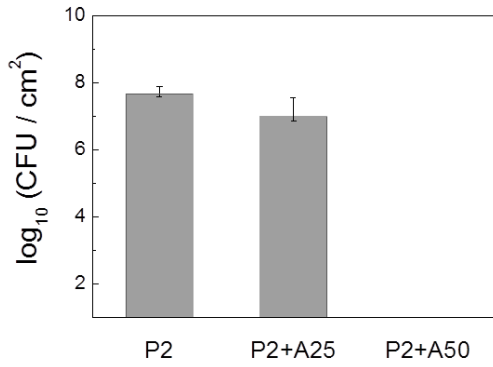
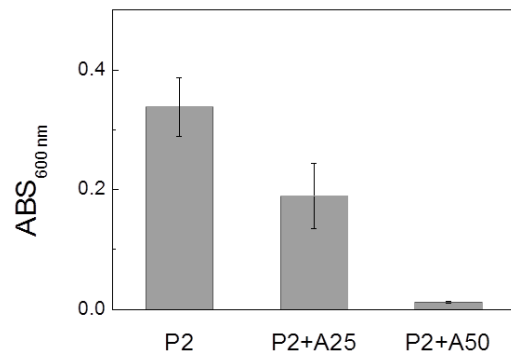
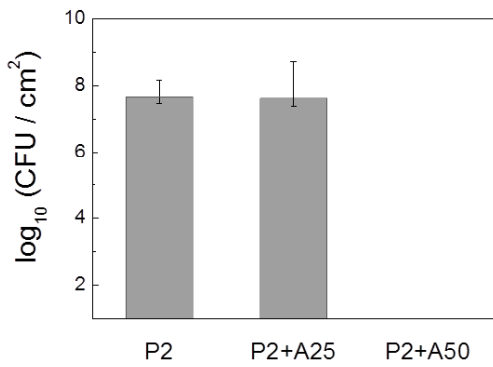


FIG. 2

*S. aureus* 15981



*S. epidermidis* ATCC 35984



*E. coli* ATCC 25922

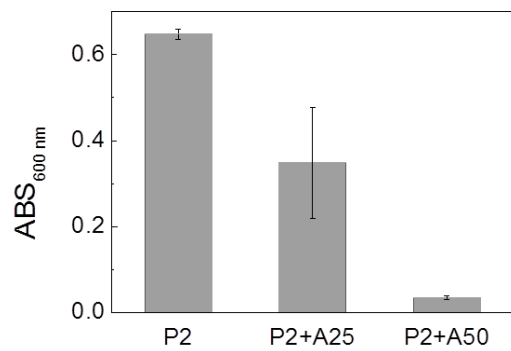
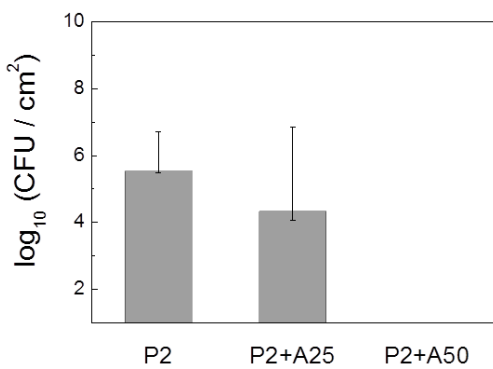


FIG. 3

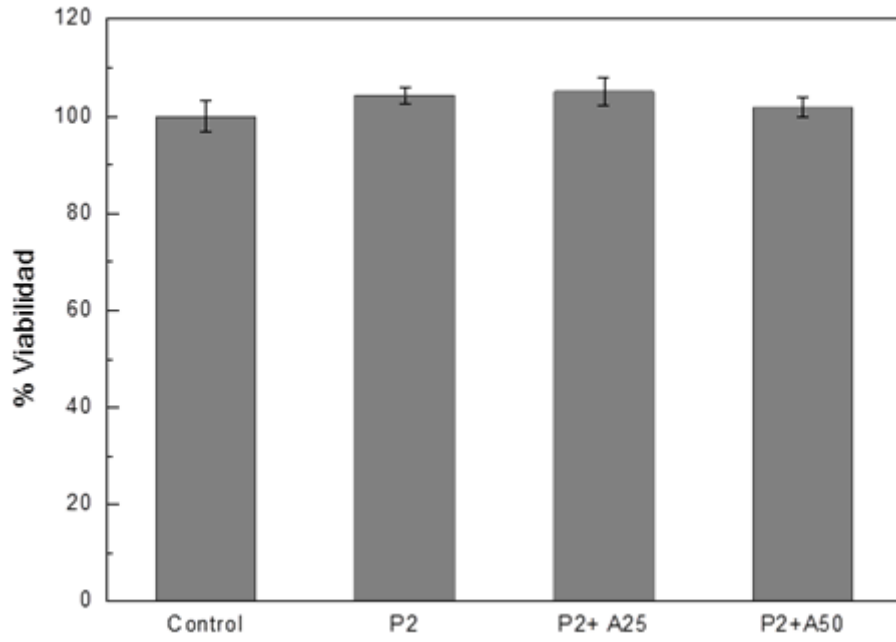


FIG. 4

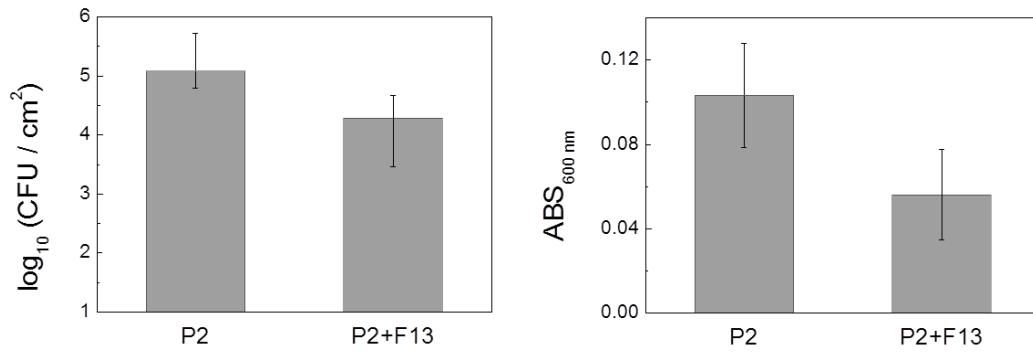


FIG. 5

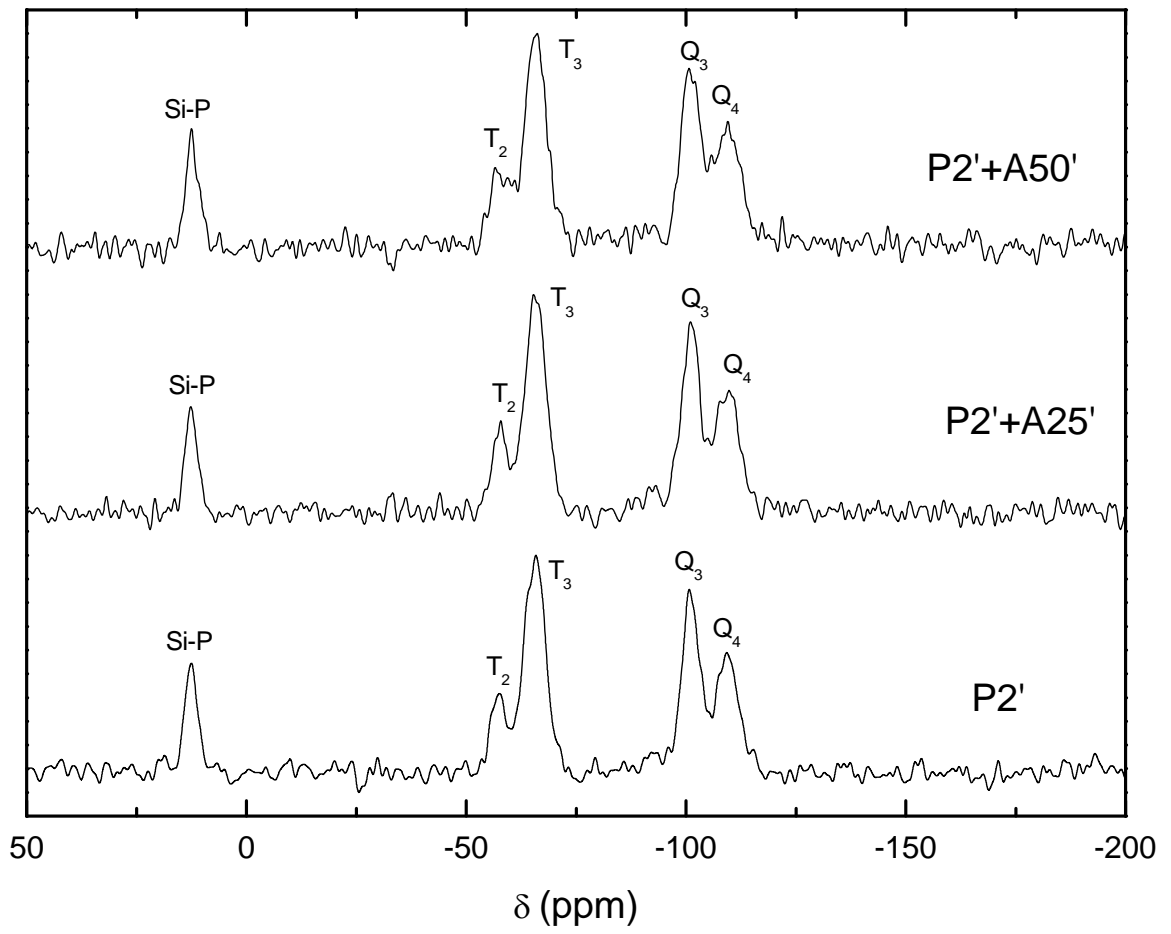


FIG. 6



- ②① N.º solicitud: 201730628  
②② Fecha de presentación de la solicitud: 19.04.2017  
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

⑤① Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑤⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	EL HADAD A.A. et al. Triethylphosphite as a network forming agent enhances in vitro biocompatibility and corrosion protection of hybrid organic-inorganic sol-gel coatings for Ti6Al4V alloys. Journal of Materials Chemistry B: Materials for Biology and Medicine, 2014, Vol. 2, N° 45, páginas 7955-7963 [en línea][recuperado el 26/10/2017]. Recuperado de Internet <URL: <a href="http://irep.ntu.ac.uk/id/eprint/8216/1/217546_PubSub858_Perry.pdf">http://irep.ntu.ac.uk/id/eprint/8216/1/217546_PubSub858_Perry.pdf</a> >. Ver Introducción y experimental: preparación del sol híbrido MAPTMS/TMOS/TEP y deposición sobre la aleación Ti6Al14V.	1-25
A	OMAR, S.A. et al. Protection and functionalization of AISI 316L stainless steel for orthopedic implants: hybrid coating and sol gel glasses by spray to promote bioactivity. Electrochimica Acta , 2016, Vol. 203, páginas 309-315. Ver apartado 2. Experimental: 2.2. Capa bioactiva de sol-gel.	1-25
A	SWATI GAUR et al. In vitro investigation of biodegradable polymeric coating for corrosion resistance of Mg-6Zn-Ca alloy in simulated body fluid. Materials Science and Engineering C, 2014, Vol. 42, páginas 91-101. Ver resumen y apartado 2. Experimental: página 92.	1-25

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
30.10.2017

Examinador  
M. C. Bautista Sanz

Página  
1/2

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C09D183/08** (2006.01)

**A61L27/34** (2006.01)

**A61L27/54** (2006.01)

**A61L29/08** (2006.01)

**A61L29/16** (2006.01)

**A61L31/10** (2006.01)

**A61L31/16** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C09D, A61L

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC, WPI, BD de patentes de texto completo, NPL, XPESP, INSPEC, COMPENDEX, BIOSIS, MEDLINE, HCAPLUS