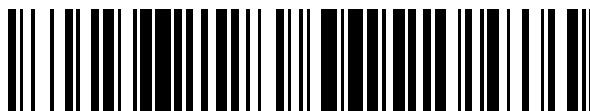


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 773 930**

51 Int. Cl.:

C09D 4/00 (2006.01)

C09D 183/04 (2006.01)

C09D 183/06 (2006.01)

C09D 183/14 (2006.01)

A61K 31/00 (2006.01)

A61L 27/50 (2006.01)

A61L 29/08 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **13.10.2009** **PCT/EP2009/063325**

87 Fecha y número de publicación internacional: **22.04.2010** **WO10043606**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **13.10.2009** **E 09756449 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.12.2019** **EP 2337822**

54 Título: **Microbicidas estables a largo plazo y revestimiento que impide la formación de un biofilm y composición de revestimiento para ello**

30 Prioridad:

14.10.2008 DE 102008051543

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

15.07.2020

73 Titular/es:

**EPG (ENGINEERED NANOPRODUCTS
GERMANY) AG (100.0%)
Goethestrasse 30
64347 Griesheim, DE**

72 Inventor/es:

**ENDRES, KLAUS y
SCHMIDT, HELMUT**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 773 930 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

Microbicidas estables a largo plazo y revestimiento que impide la formación de un biofilm y composición de revestimiento para ello

5

La presente invención se refiere a un microbicida estable a largo plazo y revestimiento que impide la formación de un biofilm sobre un sustrato y un procedimiento para la producción del sustrato con el revestimiento.

En todos los materiales naturales y la mayoría de los sintéticos en ambiente húmedo se depositan los microbios, como hongos, algas o bacterias. Esto conduce p. ej. a procesos de meteorización, bioincrustación, formación de placa en los dientes, pero también a infecciones que amenazan la vida. A este respecto están afectados un gran número de sectores, como p. ej. el sector alimentario, el sector de producción ("producción limpia"), el sector doméstico, y el sector médico (higiene en el hospital) y el sector farmacéutico. Por este motivo tienen un mayor interés los procedimientos y materiales que tienen la propiedad de disminuir o impedir la adherencia de microbios y contaminantes sobre la superficie de instalaciones, aparatos, componentes, etc. y/o provocar simultáneamente su destrucción o retirada.

Los materiales antimicrobianos, usados más frecuentemente se han planteado mediante impregnación con biocidas como iones de plata, antibióticos, sales de amonio cuaternarias, péptidos antimicrobianos, cloro o yodo, pero también una serie de componentes orgánicos, de efecto microbiano, como p. ej. clorhexidina, triclosán, monolaurato de glicerina, monocaprilato de propilenglicol, ácido benzoico, ácido salicílico o polímero en bloque de óxido de etileno / óxido de propileno. Estas sustancias se liberan en el ambiente y destruyen los microbios en el entorno más próximo. Sin embargo, todavía es insuficiente la facilitación de superficies que permitan una entrega dirigida de componentes microbicidas durante un período deseado y ajustable.

En el caso de materiales de revestimiento, que se aplican sobre la superficie de materiales de sustrato a mantener libres de microbios, según el estado de la técnica se usan con frecuencia materiales de revestimiento que contienen coloides de plata sobre la base de lacas poliméricas, materiales híbridos orgánicos-inorgánicos o también capas de óxidos, inorgánicas y producidas a través del proceso sol-gel. Además, se han modificado químicamente las superficies con polímeros de efecto antimicrobiano. En el primer caso, el efecto se basa en la liberación de iones de plata, que se difunden desde el material de revestimiento en la superficie y allí despliegan su efecto microbicida. A este respecto son efectivas tanto las sales de plata incorporadas en los materiales de revestimiento, como también partículas de plata coloidales. Mientras que en las sales de plata está presente la plata ya en forma de iones de plata, en las partículas de plata coloidales se requiere que gracias a la difusión de agua y oxígeno se produzca en primer lugar una oxidación formando plata.

35

Sin embargo, no es indiscutible el uso de plata. Así, por ejemplo, ensayos en EE.UU. han mostrado que el uso de componentes que contienen plata en procesos de lavado conduce a la reducción clara de la actividad microbiana deseada de plantas depuradoras. Las consecuencias en la salud de la plata producida permanentemente todavía no están estudiadas hasta el final, aunque está claro que las dosis tóxicas en personas se sitúan en al menos el factor 50 más bajo que en las distintas bacterias. El cobre también se ha propuesto como sustancia de efecto microbicida y también se ha usado en parte. Por ello es deseable tener a disposición sistemas con efecto a largo plazo, que no se basen en la aplicación de plata u otros metales pesados o en los que la plata se pueda reducir fuertemente mediante el uso simultáneo de componentes que no contienen metales pesados.

Los revestimientos de polímeros de efecto microbicida representan así denominadas superficies activas por contacto. La desventaja de tales sistemas es la mala calidad de estas superficies y su funcionamiento en el caso de sollicitación mecánica o química.

Otro sistema importante son superficies con propiedades combinadas. Por C. Becker-Williger, Z. Csögör, J. Gerwann, H. Schmidt, "Antimicrobial low surface-free energy nanocomposit coatings", Hygienic Coatings y en los documentos DE-A1-10219679 y DE-A1-10128625 se ha mostrado que es claramente mejor el efecto de los iones de plata en conexión con superficies antiadhesivas. Esto se puede aclarar porque los microbios en primer lugar se deben adherir adecuadamente a la superficie, para que tenga lugar una multiplicación. Si este no es el caso, se disuelven de forma relativamente sencilla, es decir, falta una base sobre la que se "sientan bien". En tales casos está limitada drásticamente la formación de un biofilm. Equivocadamente superficies semejantes se designan ocasionalmente igualmente como microbicidas.

Un medio de desinfección usado con frecuencia es la clorhexidina ya mencionada arriba, cuyo efecto antimicrobiano se ha comprobado en numerosos estudios. La clorhexidina presenta, debido a su propiedad de poder penetrar en la membrana bacteriana y por consiguiente conducir a la pérdida de las moléculas más pequeñas de la bacteria y a la precipitación de proteínas citoplasmáticas, una buena efectividad antiséptica, dado que en último término se produce la destrucción de la membrana celular bacteriana. La actividad más elevada se muestra contra los cocos gram-

positivos, menor contra bastoncillos gram-positivos y gram-negativos. Una actividad moderada se puede observar incluso en virus con envoltura.

La aplicación oral en substancia de la clorhexidina tiene la ventaja de adherirse más tiempo en los dientes y la mucosa bucal, sin penetrar en el cuerpo a través de las mucosas. Además, la clorhexidina se separa aproximadamente al 100% de nuevo sin metabolizarse.

La clorhexidina se usa debido a su efecto antibacteriano tanto como enjuague bucal, como también se aplica como laca de polímero a base de vinilpirrolidona, sin embargo, con contenidos de clorhexidina muy elevados (no menos del 20%) sobre los dientes, que entrega el agente activo durante períodos limitadas (aproximadamente tres a cuatro meses). Además, hay espráis, geles y chips de clorhexidina (Perio-Chip). Además, la clorhexidina se usa fuera de la odontología como medio desinfectante, como p. ej. en tiritas y pomadas de cicatrización.

La clorhexidina se describe en varias patentes como aditivo a los materiales de revestimiento. Así en el documento EP- A2-0264660 se describe un material dental, en el que se incorporan las mezclas de timol, carvacrol y clorhexidina en goma laca, resina de benzoína o polivinilpirrolidona. Estas composiciones se aplican sobre los materiales dentales para combatir las caries o paradontosis, donde el agente activo se difunde en el material dental y así debe contener la formación de caries. A este respecto se usan mezclas de timol y/o carvacrol en rangos de concentración entre el 10 y 0,5% en peso con clorhexidina, donde la concentración de clorhexidina se sitúa en el rango del 2 al 0,01% en peso. Según esta solicitud, con estas composiciones no se consiguen efectos a largo plazo, cuando las mezclas de timol, carvacrol y clorhexidina se usan como laca dental.

En el documento EP-B1-0428520 se describe una composición antimicrobiana para superficie de dientes, que contiene una laca aceptable fisiológicamente y clorhexidina, donde la laca se basa en resinas naturales y la concentración necesaria de clorhexidina es mayor del 20% % en peso. Efectos microbianos durante varias semanas en los revestimientos solo se consiguen con contenidos extremadamente elevados por encima del 40% en peso de clorhexidina. El documento US 4496322 da a conocer una laca dental que contiene clorhexidina, un caucho de benzoína y un disolvente aceptado oralmente. Esta laca se aplica sobre los dientes y entrega el agente antimicrobiano durante algunos días, es decir, estas composiciones tampoco ofrecen efectos a largo plazo.

Según se ve por el estado de la técnica, los compuestos microbicidas orgánicos, como clorhexidina, se usan en diferentes composiciones y materiales, pero hasta ahora no hay composiciones o materiales que se puedan aplicar como composición o laca antimicrobiana sobre plástico o superficies de metal y muestren allí su efecto antimicrobiano durante períodos de tiempo más largos. El efecto a largo plazo se describe para composiciones que contienen clorhexidina, que se usan como mezcla de materiales dentales, sin embargo, esto se consigue solo con concentraciones de clorhexidina de más del 20% en peso.

En el estado de la técnica tampoco se conocen composiciones o materiales que contengan clorhexidina, que sean apropiados no solo para materiales dentales, sino también para otros materiales como metales, plásticos o vidrios y garanticen la actividad microbida también bajo solitación termocíclica durante períodos de tiempo más prolongados en combinación con propiedades antiadhesivas. Esto significa que el efecto antimicrobiano a largo plazo todavía representa un problema no resuelto en materiales de revestimiento utilizables en general. Los sistemas de soporte de tipo laca, descritos en el estado de la técnica apenas se pueden aplicar para clorhexidina fuera del sector dental.

El documento DE 19935230 A1 se refiere un medio inhibidor del biofilm de un xerogel de óxido metálico, que contiene en una distribución homogénea compuestos de metales nobles y uno o varios compuestos con un átomo de nitrógeno, fósforo o azufre cuaternario o un resto fenólico en forma inmovilizada.

El documento US 4563351 A se refiere a una composición de gel terapéutica, acuosa y autogelificante para la liberación retardada de un medio terapéutico de la composición de gel. El documento DE 102005000905 A1 describe un revestimiento antibacteriano de nanopartículas de sílice funcionalizadas por ácido maleico y un principio activo a base de cloro bisfenol u octenidina. El documento US 2003/044451 A1 describe un revestimiento flexible que comprende una silicona y uretano que vulcaniza a temperatura ambiente.

El planteamiento según la invención consistió por ello en encontrar sistemas microbicidas, sin plata o fuertemente reducidos en plata con una actividad microbida elevada y amplia prevención de la formación de un biofilm y un comportamiento temporal ajustable, donde se garantizase una resistencia contra la solitación a lixiviación y los sistemas de revestimiento se pudiesen aplicar durante el uso diario también fuera del sector técnico odontológico durante un período de tiempo más prolongado. Esto se pudo conseguir porque se usa un compuesto de revestimiento híbrido o de nanocomposite orgánico-inorgánico, en el que se incorpora como compuesto microbida orgánico la clorhexidina, por ejemplo, en concentraciones de 2, 5 o 10% en peso.

Por lo tanto, la invención se refiere a un sustrato con un revestimiento microbicida a partir de una composición de revestimiento microbicida endurecida, que está definida como en la reivindicación 1.

Después de la aplicación y endurecimiento sobre sustratos, como p. ej. plásticos o metales, este material de revestimiento muestra propiedades antimicrobianas sobresalientes. Esto se ha comprobado tanto para la *Escherichia coli* como también para *Staphylococcus aureus*. Sorprendentemente, tras 2500 ciclos térmicos (cambio de temperatura 5 °C - 55 °C, respectivamente 60 s) en el baño de agua tampoco muestra prácticamente ningún empeoramiento de las propiedades microbicidas. Mediante la modificación de la composición de revestimiento con un componente fluorado, como p. ej. fluorsilanos, también se pudieron obtener propiedades antiadhesivas. A continuación, se describe la invención en detalle.

Las composiciones de revestimiento microbicida se basan en materiales híbridos o de nanocomposite orgánicos - inorgánicos, que se pueden fabricar de silanos hidrolizables, preferentemente con ayuda del procedimiento sol-gel. A este respecto, se reticulan compuestos de silicio hidrolizables, funcionalizados de forma orgánica en combinación con compuestos de silicio hidrolizables sin grupos no hidrolizables, como alcoxisilanos, bajo adición de compuestos de metal o de boro, como p. ej. alcóxidos de los elementos Al, Zr o Ti, a través de hidrólisis y reacciones de condensación bajo formación de condensados, de modo que se obtienen composiciones que son apropiadas para finalidades de revestimiento.

En particular, la composición de revestimiento microbicida comprende un condensado de al menos un compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable, donde se trata preferentemente de un organosilano descrito a continuación con la fórmula (I). Junto al al menos un compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable, para la producción del condensado se usa adicionalmente al menos un compuesto de silicio hidrolizable sin grupos no hidrolizables, donde se trata preferentemente de un compuesto de silicio hidrolizable, descrito a continuación con la fórmula (II), y al menos un compuesto de metal o de boro hidrolizable, donde se trata preferentemente de un compuesto descrito a continuación con la fórmula (III).

La composición de revestimiento comprende un condensado de al menos un compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable y al menos un compuesto de silicio hidrolizable sin grupos no hidrolizables y al menos un compuesto de metal o de boro hidrolizable. Correspondientemente, la composición de revestimiento microbicida comprende preferentemente un condensado de

(a) al menos un organosilano con la fórmula general (I)



donde los restos R son iguales o diferentes y representan grupos no disociables hidrolíticamente, los restos X son iguales o diferentes y representan grupos disociables hidrolíticamente o grupos hidroxilo y n tiene el valor 1, 2 o 3, preferentemente 1 o 2 y de forma especialmente preferida 1,
(b) al menos un silano hidrolizable con la fórmula general (II)



donde los restos X tienen el mismo significado que en la fórmula (I), y
(c) al menos un compuesto de metal o de boro con la fórmula general (III)



donde M es un metal o boro, X está definido como en la fórmula (I), donde dos grupos X pueden ser sustituidos por un grupo oxo, y a se corresponde con la valencia del elemento.

Ejemplos apropiados para los grupos X disociables hidrolíticamente de las fórmulas (I), (II) e (III) arriba mencionadas son hidrógeno, halógenos (F, Cl, Br o I, en particular Cl o Br), alcoxi (p. ej. alcoxi C₁₋₆, como p. ej. metoxi, etoxi, n-propoxi, isopropoxi y n-butoxi, isobutoxi, sec-butoxi o terc-butoxi), ariloxi (preferentemente ariloxi C₆₋₁₀, como p. ej. fenoxi), alcariloxi, p. ej. benzoiloxi, aciloxi (p. ej. aciloxi C₁₋₆, preferentemente aciloxi C₁₋₄, como p. ej. acetoxi o propioniloxi) y alquilcarbonilo (p. ej. alquilcarbonilo C₂₋₇, como acetilo). Igualmente son apropiados el NH₂, amino mono- o disustituido con alquilo, arilo y/o aralquilo, donde ejemplos para los restos alquilo, arilo y/o aralquilo están especificados a continuación para R, amido como benzamido o grupos de aldoxima o quetoxima. Dos o tres grupos X también pueden estar conectados entre sí, p. ej. en complejos de Si-poliol con glicol, glicerina o pirocatecol.

Los restos X disociables hidrolíticamente preferidos son grupos alcoxi y grupos aciloxi. Restos disociables hidrolíticamente, especialmente preferidos son grupos alcoxi C₂₋₄, en particular metoxi y etoxi.

Ejemplos para restos R no disociables hidrolíticamente de la fórmula (I) son alquilo (p. ej. alquilo C₁₋₂₀, en particular alquilo C₁₋₄, como metilo, etilo, n-propilo, isopropilo, n-butilo, isobutilo, sec-butilo y terc-butilo), alqueno (p. ej. alqueno C₂₋₂₀, en particular alqueno C₂₋₄, tales como vinilo, 1-propeno, 2-propeno y buteno), alquino (p. ej. alquino C₂₋₂₀, en particular alquino C₂₋₄, como etino o propargilo), arilo (en particular arilo C₆₋₁₀, como fenilo y naftilo) y los correspondientes grupos aralquilo y alcarilo, como toilo y bencilo, y grupos alquilo y alqueno C_{3-C₁₂} cíclicos, como ciclopropilo, ciclopentilo y ciclohexilo.

El grupo orgánico no hidrolizable del al menos un compuesto de silicio hidrolizable comprende un grupo polimerizable, que comprende un grupo epoxi. A través del grupo polimerizable del resto R, según la necesidad es posible también una reticulación del condensado a través de grupos orgánicos. Grupos polimerizables apropiados se conocen por el experto en la materia.

Ejemplos para el grupo polimerizable son p. ej. glicidilo o glicidiloxi. Estos sustituyentes están unidos a través de grupos puente bivalentes, en particular grupos puentes de alqueno, alquenoileno o arileno, que pueden estar interrumpidos por grupos de oxígeno o NH, al átomo de silicio. Los grupos puente contienen p. ej. 1 hasta 18, preferentemente 1 a 8 y en particular 1 a 6 átomos de carbono. Los grupos puente bivalentes mencionados se derivan p. ej. de los restos alquilo, alqueno o arilo monovalentes arriba mencionados.

Ejemplos preferidos para los restos R no disociables hidrolíticamente con grupo polimerizable, a través de los que es posible una reticulación son un resto glicidilo o uno glicidiloxi-alqueno (C₁₋₂₀), como β-glicidiloxietilo, γ-glicidiloxipropilo, δ-glicidiloxibutilo, ε-glicidiloxipentilo, ω-glicidiloxihexilo y 2-(3,4-epoxiciclohexil) etilo. Un resto especialmente preferido es γ-glicidiloxipropilo.

Ejemplos concretos para organosilanos con la fórmula (I) con grupo polimerizable son glicidiloxipropiltrimetoxisilano (GPTS) y γ-glicidiloxipropiltriethoxisilano (GPTES).

Restos R preferidos con la fórmula (I) sin grupo polimerizable son grupos alquilo, preferentemente con 1 a 4 átomos de carbono, en particular metilo y etilo, así como restos arilo, como fenilo, p. ej. etiltriethoxisilano, metiltriethoxisilano o feniltriethoxisilano. Pero según se dice, el uso de al menos un silano hidrolizable con al menos un grupo no hidrolizable, que comprende un grupo polimerizable, forzosamente, pero se pueden usar eventualmente adicionalmente organosilanos explicados anteriormente con la fórmula (I) sin grupo polimerizable para la producción del condensado.

Ejemplos para los silanos hidrolizables usados con la fórmula general (II) son Si (OCH₃)₄, Si (OC₂H₅)₄, Si (O-n- o Si-C₃H₇)₄, Si (OC₄H₉)₄, SiCl₄, HSiCl₃, Si (OOCCH₃)₄. De estos silanos hidrolizables es especialmente preferible el tetraethoxisilano (TEOS).

Los silanos se pueden producir según métodos conocidos en sí; véase W. Noll, "Chemie und Technologie der Silicone", Verlag Chemie GmbH, Weinheim/Bergstraße (1968).

En el compuesto de metal o de boro hidrolizable con la fórmula (III)



M es un metal o boro, X está definido como en la fórmula (I), donde dos grupos X pueden ser sustituidos por un grupo oxo, y a se corresponde con la valencia del elemento.

M es preferentemente un metal de los grupos principales I a V de los subgrupos II a VIII del Sistema Periódico de los elementos o boro, preferentemente un metal de los grupos principales III a V y/o los subgrupos II a IV del Sistema Periódico de los elementos. Son ejemplos Mg, B, Al, Ga, In, Ge, Sn, Pb, Y, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Mo, W, Fe, Cu, Ag, Zn, Cd, Ce y La, preferentemente M es Al, B, Sn, Ti, Zr, V o Zn, en particular Al, Ti o Zr, donde se prefiere especialmente Al. Igualmente se pueden utilizar p. ej. compuestos hidrolizables de metales de los grupos principales I y II (p. ej. Na, K, Ca y Mg) y los subgrupos V a VIII del Sistema Periódico (p. ej. Mn, Cr, Fe y Ni). También se pueden usar compuestos hidrolizables de los lantánidos como Ce.

Ejemplos para el grupo X del compuesto de metal o de boro hidrolizable se han indicado ya arriba. El compuesto de metal o de boro hidrolizable es una sal, donde el grupo X puede ser entonces p. ej. un halogenuro, acetato, sulfato,

etc. El compuesto de metal o de boro hidrolizable es preferentemente un alcóxido, óxido, hidróxido o hidróxido de óxido. También se pueden usar más de un compuesto de metal o de boro hidrolizable.

Los compuestos metálicos hidrolizables apropiados son p. ej. $\text{Al}(\text{OCH}_3)_3$, $\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, $\text{Al}(\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_3$, $\text{Al}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_3$, $\text{Al}(\text{O}-n\text{-C}_4\text{H}_9)_3$, $\text{Al}(\text{O}-\text{sec}-\text{C}_4\text{H}_9)_3$, AlCl_3 , $\text{AlCl}(\text{OH})_2$, $\text{Al}(\text{OC}_2\text{H}_4\text{OC}_4\text{H}_9)_3$, TiCl_4 , $\text{Ti}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, $\text{Ti}(\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_4$, $\text{Ti}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_4$, $\text{Ti}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$, $\text{Ti}(\text{2-etilhexoxi})_4$, ZrCl_4 , $\text{Zr}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, $\text{Zr}(\text{O}-n\text{-C}_3\text{H}_7)_4$, $\text{Zr}(\text{O}-i\text{-C}_3\text{H}_7)_4$, $\text{Zr}(\text{OC}_4\text{H}_9)_4$, ZrOCl_2 , $\text{Zr}(\text{2-etilhexoxi})_4$, así como compuestos de Zr, que presentan restos de complejos, como p. ej. restos de β -dicetona y (met)acrilato, ácido bórico, BCl_3 , $\text{B}(\text{OCH}_3)_3$, $\text{B}(\text{OC}_2\text{H}_5)_3$, SnCl_4 , $\text{Sn}(\text{OCH}_3)_4$, $\text{Sn}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4$, VOCl_3 y $\text{VO}(\text{OCH}_3)_3$. Ejemplos preferibles para el compuesto de metal o de boro son compuestos de alcóxido, óxidos, hidróxidos o hidróxidos de óxido de Ti, Al y Zr, donde son preferidos aquellos de Al.

En una forma de realización especialmente preferida, el condensado se produce para la composición de revestimiento microbiciada usando un organosilano con la fórmula (I) con grupo polimerizable, como glicidiloxipropiltrietoxisilano (GPTS), un éster de ácido ortosilícico, como el tetraetoxisilano (TEOS) y un compuesto metálico como el Al-tri-sec-butilato.

Para la producción del condensado de la composición de revestimiento se usan preferentemente 20 a 70% mol, más preferentemente aproximadamente 30 a 60% mol, del compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable, donde es especialmente preferible el uso de aproximadamente 50% mol y en particular 40% mol de organosilano, y preferentemente aproximadamente 20 a 70% mol, preferentemente aproximadamente 25 a 60% mol, del compuesto de silicio hidrolizable sin grupos no hidrolizables, donde es especialmente preferible el uso de aproximadamente 40% mol, donde el resto se forma por el compuesto de metal o de boro hidrolizable.

La relación molar de compuestos de silicio usados respecto a compuestos de metal o de boro usados puede variar en amplios rangos, pero también se sitúa preferentemente en el rango de aproximadamente 10.000:1 a 10:1.

El condensado se obtiene por hidrólisis y condensación de los compuestos de partida hidrolizables, en particular según el procedimiento sol-gel. En el procedimiento sol-gel se hidrolizan los compuestos hidrolizables con agua, habitualmente en presencia de catalizadores ácidos o básicos y se condensan al menos parcialmente. Preferentemente, la hidrólisis y condensación se realiza en presencia de catalizadores de condensación (p. ej. ácido clorhídrico, ácido fosfórico o ácido fórmico) con un valor de pH de preferentemente 1 a 3. El sol que se forma se puede ajustar mediante parámetros apropiados, p. ej. grado de condensación, disolvente o valor pH, a la viscosidad deseada para la composición de revestimiento.

Otras particularidades del procedimiento sol-gel están descritos p. ej. en C.J. Brinker, G.W. Scherer: "Sol-Gel Science - The Physics and Chemistry of Sol-Gel-Processing", Academic Press, Boston, San Diego, New York, Sidney (1990).

Para la hidrólisis y condensación se pueden usar cantidades estequiométricas, pero también cantidades menores o mayores. La cantidad de agua usada para la hidrólisis y condensación de los compuestos hidrolizables es preferentemente 0,1 a 0,9, y de forma especialmente preferible 0,25 a 0,75 moles de agua por mol de los grupos hidrolizables presentes. Resultados especialmente buenos se obtienen con menos de 0,7 moles de agua, en particular 0,65 a 0,75 moles de agua, por mol de los grupos hidrolizables presentes.

Además, la composición de revestimiento comprende un compuesto microbiciada orgánico que comprende clorhexidina. Se puede usar como sólido o como solución. La cantidad usada del compuesto microbiciada en la composición de revestimiento puede variar en amplios rangos, pero se sitúa preferentemente en el rango de aproximadamente 15 a 0,1% en peso y de forma especialmente preferida de aproximadamente 10 a 1% en peso, referido a todo el contenido de sólidos de la composición de revestimiento.

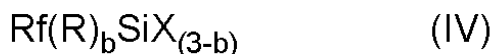
El compuesto microbiciada usado, que también se designan como microbiciada, es un compuesto microbiciada orgánico. Los compuestos microbicidas se usan en la técnica en gran medida, p. ej. como medio de desinfección o para la protección del material y se conocen por el experto en la materia. Otras explicaciones se encuentran p. ej. en la Enciclopedia Ullmann de la Química Técnica, 4ª edición, bajo los títulos Medios de desinfección, vol. 10, pág. 41-58 y Protección de materiales, vol. 16, pág. 499-502.

Como compuesto microbiciada orgánico se usa la clorhexidina, dado que se ha establecido que con ella se pudo obtener el mejor efecto microbiciada.

Para el ajuste óptimo del comportamiento de entrega (comportamiento de entrega de orden 0) en el componente microbiciada se puede agregar esta también en forma de nanopartículas. Las nanopartículas se pueden producir para ello mediante tecnología de microemulsión inversa o mediante procesos de molienda. Al usar el proceso de molienda para la producción de las partículas puede ser suficiente molerlas hasta un rango en el sub- μm .

Para obtener un efecto antiadhesivo del revestimiento puede ser conveniente que la composición de revestimiento comprenda un componente fluorado. El componente de flúor se puede agregar p. ej. en una cantidad en el rango de aproximadamente 20 a 0,1% en peso, preferentemente 4 a 0,5% en peso, referido al contenido de sólidos total de la composición de revestimiento.

Como componente fluorado se usa preferentemente un fluorsilano. Ejemplos para un fluorsilano semejante son silanos con la fórmula (IV)



donde X y R están definidos como en la fórmula (I), Rf un grupo no hidrolizable, que presenta unidos 1 a 30 átomos de flúor en átomos de carbono alifáticos, y b es 0, 1 o 2.

En la fórmula (IV) Rf es preferentemente un grupo alquilo fluorado, p. ej. con 3 a 20 átomos de C y son ejemplos CF₃CH₂CH₂, C₂F₅CH₂CH₂, n-C₆F₁₃CH₂CH₂, i-C₃F₇OCH₂CH₂CH₂, n-C₈F₁₇CH₂CH₂ y n-C₁₀F₂₁CH₂CH₂. Un ejemplo preferido para Rf es 1H,1H,2H,2H-perfluorooctilo. Ejemplos concretos son CF₃CH₂CH₂SiCl₂(CH₃), CF₃CH₂CH₂SiCl(CH₃)₂, CF₃CH₂CH₂Si(CH₃)(OCH₃)₂, C₂F₅-CH₂CH₂-SiZ₃, n-C₆F₁₃-CH₂CH₂-SiZ₃, n-C₈F₁₇-CH₂CH₂-SiZ₃, n-C_wF_{2r}-CH₂CH₂-SiZ₃, donde Z = OCH₃, OC₂H₅ o Cl; i-C₃F₇O-CH₂CH₂CH₂-SiCl₂(CH₃), n-C₆F₁₃-CH₂CH₂-Si(OCH₂CH₃)₂, n-C₆F₁₃-CH₂CH₂-SiZ₃, n-C₈F₁₇-CH₂CH₂-SiZ₃, n-C_wF_{2r}-CH₂CH₂-SiZ₃, donde Z = OCH₃, OC₂H₅ o Cl; i-C₃F₇O-CH₂CH₂CH₂-SiCl₂(CH₃), n-C₆F₁₃-CH₂CH₂-Si(OCH₂CH₃)₂, n-C₃F₁₃-CH₂CH₂-SiCl₂(CH₃) y n-C₆F₁₃-CH₂CH₂-SiCl(CH₃)₂, donde p. ej. es muy apropiado 1H,1H,2H,2H-perfluorooctiltrietoxisilano (FTS).

El material del revestimiento puede contener aditivos convencionales, en particular disolventes, como alcoholes, como metanol, etanol, 1-propanol, isopropanol y 1-butanol o mezclas de los mismos. Otros disolventes posibles son p. ej. agua, cetonas, éteres, amidas como dimetilformamida, tetrahidrofurano, dioxano, sulfóxidos, sulfonas o butilglicol. Disolventes de alto punto de ebullición son p. ej. poliéteres del tipo trietilenglicol y éter de dietilo de etilenglicol. También se pueden usar mezclas de diferentes disolventes.

Ejemplos para otros aditivos, que se pueden agregar eventualmente a la composición de revestimiento, son otros componentes condensables y polimerizables, como monómeros u oligómeros o polímeros orgánicos, con o sin unión posible con la red inorgánica. Una unión a la red inorgánica se puede conseguir p. ej. porque los componentes condensables o polimerizables presentan grupos polimerizables, que pueden reaccionar con grupos polimerizables de los organosilanos de la fórmula (I) bajo reticulación.

Tales monómeros, oligómeros o polímeros orgánicos son los más familiares para el experto en la materia como componente aglutinante y puede seleccionarlos sin más de manera apropiada según la necesidad. Ejemplos son dimetacrilato de dietilenglicol (DEGMA), dimetacrilato de trietilenglicol (TEGDMA), metacrilato de bisfenol A - glicidilo (BisGMA), diacrilato de bisfenol A, éster de acrilato de butilo (AB), dimetacrilato de diuretano, dimetacrilato de uretano (UDMA), estireno, derivados de estireno, vinilpiridina, ácido sulfónico de benceno de vinilo, acrilatos de Laromer® de BASF, Ebecryl®, triacrilato pentaeritritilo (PETIA), diacrilato de hexanodiol, triacrilato de trimetilolpropano, trimetacrilato de trimetilolpropano, dimetacrilato de neopentilglicol, diacrilato de neopentilglicol, resina de epoxiacrilato, metacrilatos oligoméricos como LR 8862, LR 8907 de BASF, o acrilatos de uretano oligoméricos como UA 19T de BASF, así como oligómeros o polímeros de los monómeros mencionados.

Otro aditivo que se puede añadir eventualmente a la composición de revestimiento son nanopartículas, es decir, partículas de escala nano. A este respecto se trata preferentemente de partículas inorgánicas de escala nano, preferentemente de un óxido de metal o semimetal. Bajo partículas de escala nano se entienden preferentemente partículas con un diámetro de partícula promedio de no más de 1.000 nm, preferentemente no más de 100 nm y en particular no más de 50 nm. El diámetro de partícula promedio se refiere a la media de volumen (d₅₀), donde se puede usar un UPA (analizador de partículas ultrafinas, Leeds Northrup (óptica láser, dispersión de luz láser dinámica)) para la medición.

Preferentemente se trata de nanopartículas de compuestos de metal o semimetal, en particular calcogenuros de metal o semimetal. Para ello se pueden usar todos los metales o semimetales. Metales o semimetales preferidos para los compuestos de metal o semimetal son p. ej. Mg, B, Al, Si, Ge, Sn, Ti, Zr, V, Nb, Ta, Fe, Zn y Ce. Se puede usar un tipo de nanopartículas o una mezcla de nanopartículas. Las partículas se pueden producir de distinta manera, p. ej. por pirólisis a la llama, procedimientos por plasma, técnicas de coloides, procesos sol-gel, procesos de germinación y crecimiento controlados, procedimientos MOCVD y procedimientos de emulsión. Estos procedimientos están descritos

detalladamente en la literatura.

Ejemplos son óxidos (eventualmente hidratados) como ZnO, SiO₂, GeO₂, TiO₂, ZrO₂, CeO₂, SnO₂, Al₂O₃ (en particular boehmita, AlO (OH), también como hidróxido de aluminio), Fe₂O₃, Fe₃O₄, Ta₂O₅, Nb₂O₅, WO₃; fosfatos, silicatos, zirconatos, aluminatos, estannatos de metales o semimetales, y correspondientes óxidos mixtos, espinela, ferrita u óxidos mixtos con estructura de perovskita, como BaTiO₃.

En la composición de revestimiento pueden estar contenidos otros aditivos, como p. ej. agentes reticulantes, rellenos, pigmentos de color orgánicos e inorgánicos, absorbentes UV, lubricantes, agentes humectantes, aceleradores de endurecimiento, antioxidantes, agentes adhesivos e iniciadores. El iniciador puede servir para la reticulación inducida de forma térmica o fotoquímica.

Por lo tanto, la composición de revestimiento puede comprender los siguientes componentes para la producción de un revestimiento microbicida, estable a largo plazo en una forma de realización conveniente, inclusive componentes opcionales:

- (a) un condensado a partir de al menos un organosilano, como p. ej. GPTS, al menos un silano hidrolizable, como TEOS, y al menos un compuesto metálico hidrolizable, como p. ej. tri-sec-butilato de aluminio,
- (b) como componente microbicida orgánico de clorhexidina, donde el contenido de este componente referido al contenido de óxido total se sitúa preferentemente en el rango de 15 y 0,5% en peso,
- (c) eventualmente un componente fluorado, como 1H,1H,2H,2H-perfluorocetiltriethoxisilano, que eventualmente se incorpora en el condensado, donde el contenido del componente fluorado referido al contenido de sólidos total se sitúa preferentemente en el rango de 4 a 0,5% en peso,
- (d) eventualmente disolventes,
- (e) eventualmente nanopartículas y
- (f) eventualmente otros aditivos, como componentes condensables o polimerizables, como monómeros u oligómeros orgánicos, con o sin unión a la red inorgánica.

La composición de revestimiento puede ser una solución, un sol o una emulsión. El condensado obtenido también se puede designar como material híbrido o nanocomposite.

La composición de revestimiento se aplica y endurece sobre el sustrato para la producción de un revestimiento microbicida, estable a largo plazo y que impide la formación de un biofilm. Como sustratos entran en consideración todos los materiales posibles. El sustrato puede estar pretratado, p. ej. por limpieza o aplicación de una imprimación. La invención es apropiada en participar para sustratos de metal, plástico, vidrio, cerámica, cuero o cuero sintético. El sustrato puede formar la superficie o la parte de una superficie de un objeto.

La composición de revestimiento se puede aplicar de cualquier manera habitual sobre el sustrato. En este caso se pueden usar en particular todos los procedimientos de revestimiento usuales, químicos en húmedo. Ejemplos son revestimiento por centrifugado, rascado, pulverización, inyección, centrifugado, fundición, rodadura, pintado, revestimiento por inundación, fundición de lámina, fundición de cuchilla, revestimiento por ranura, revestimiento de menisco, revestimiento de cortina, aplicación por rodillos o procedimientos de impresión habituales, como serigrafía o flexografía.

La cantidad de la composición de revestimiento aplicada se selecciona de modo que se obtiene el espesor de capa deseado. Por ejemplo, se trabaja de modo que se obtienen espesores de capa seca en el rango de aproximadamente 1 a 15 µm y preferentemente aproximadamente 2 a 5 µm. Después de la aplicación de la composición de revestimiento sobre los sustratos se puede producir un secado, p. ej. a temperatura ambiente (por debajo de 40 °C).

El endurecimiento de la composición de revestimiento se realiza preferentemente térmicamente o mediante radiación y se puede realizar p. ej. a temperaturas por encima de 40 °C y por debajo de 300 °C, preferentemente no más de 200 °C y en particular no más de 160 °C. La duración del endurecimiento puede ser de varias horas, p. ej. más de 2 h, y más. Después del endurecimiento se obtiene un revestimiento microbicida sobre el sustrato, que comprende una matriz de composite inorgánica - orgánica obtenida a partir del condensado endurecido, en la que está recibido el compuesto microbicida orgánico.

Las superficies y materiales revestidos según la invención son apropiados en particular para las finalidades de desinfección, de conservación, cosméticas, farmacéuticas o médicas. Las superficies y objetos del sector farmacéutico o médico o el sector alimenticio, en los que se requiere la ausencia de gérmenes, son campos de aplicación preferidos. La invención es apropiada en particular para materiales como metales, plásticos, vidrios o también cerámicas.

Las composiciones se han aplicado según los procedimientos descritos arriba sobre diferentes materiales, como p. ej.

policarbonato (PC), cuero sintético o acero inoxidable y mostraron muy buena adherencia en el corte de rejilla / test de cinta y buenas resistencias a la abrasión.

- Las composiciones muestran un fuerte efecto biocida también durante periodos de tiempo más prolongados, especialmente en conexión con medios líquidos. Esto se pudo comprobar para *Escherichia coli* como también para *Staphylococcus aureus*. Para ello se han estudiado las actividades antibacterianas de los revestimientos en el test de difusión en agar. A este respecto, los revestimientos muestran ya con 1% en peso de clorhexidina una actividad microbicida sobresaliente.
- 10 Los revestimientos aplicados a modo de ejemplo de PC se han sometido a sollicitación termocíclica en test de larga duración, donde se han realizado 2.500 ciclos térmicos (cambio de temperatura 5 °C - 55 °C, respectivamente 60 s) en baño de agua. A este respecto casi no se ha constatado un empeoramiento de las propiedades microbicidas. Esto se pudo comprobar usando el método Life-Dead y marcado de las bacterias con un marcador de fluorescencia. Gracias a la modificación de la composición de revestimiento con fluorsilanos también se pudieron comprobar las propiedades antiadhesivas deseadas. A diferencia de las superficies no revestidas o libres de clorhexidina no tiene lugar ningún poblamiento bacteriano o formación de biofilm.

Ejemplos

20 A. Producción del material de revestimiento

Se ponen y mezclan 236,34 g de GPTS y 182,29 g de TEOS. A continuación, con agitación se han añadido 64,40 g de dispersión de boehmita. La duración de la prehidrólisis, que se ha realizado a 20 °C ± 2 °C, fue de 2 h. Tras la conclusión de la prehidrólisis se ha enfriado la mezcla de reacción a -3 °C. A continuación, se agregaron 180,26 g de solución de alcoholato de aluminio con agitación. Tras la finalización de la agregación del alcoholato se ha agitado 2h a 0 °C. Para la post-hidrólisis se han añadido 343,70 g de dispersión de boehmita con la ayuda de un embudo de goteo (20 ml/min). La adición de la dispersión a la mezcla de la reacción se realizó con agitación a 0 °C ± 1 °C. No se ha sobrepasado una temperatura interior de 5 °C. Tras la adición de la dispersión de boehmita se ha agitado 15 min a 0 °C ± 1 °C. Tras la retirada del enfriamiento se ha calentado el sol 30 min. a 20 °C.

30 B. Producción de composiciones de revestimiento microbicidas

Composición de revestimiento 1

35 (Clorhexidina 2% en peso o 10% en peso, referido al contenido de sólidos)

En una botella Schott de 200 ml se han puesto 110,0 g del material de revestimiento producido anteriormente. A continuación, con agitación se han añadido 0,66 g (2% en peso) o 3,3 g (10% en peso) de clorhexidina. La mezcla se ha agitado a temperatura ambiente hasta que se ha disuelto completamente la clorhexidina.

40 Composición de revestimiento 2

(Clorhexidina 2% en peso o 10% en peso, referido al contenido de sólidos + FTS, 1% en peso, referido al contenido de sólidos)

45 En una botella Schott de 200 ml se han puesto 110,0 g del material de revestimiento producido anteriormente. A continuación, con agitación se han añadido 0,66 g (2% en peso) o 3,3 g (10% en peso) de clorhexidina. La mezcla correspondiente se ha agitado a temperatura ambiente hasta que se ha disuelto completamente la clorhexidina. Luego se han agregado 0,4 g de FTS y se han agitado al menos 30 min. a temperatura ambiente.

50 Composición de revestimiento de comparación

(sin clorhexidina con FTS, 1% en peso, referido al contenido de sólidos)

55 En una botella Schott de 200 ml se han puesto 110,0 g del material de revestimiento producido anteriormente. a continuación, con agitación se han añadido 0,4 g de FTS y se han agitado al menos 30 min. a temperatura ambiente.

C. Aplicación de las composiciones de revestimiento sobre PC

60 Limpieza de los sustratos de PC

Los sustratos de PC se han limpiado con una toalla impregnada con isopropanol. Luego se han enjuagado los

substratos con isopropanol; el proceso de enjuague desde arriba hacia abajo. a continuación, se han quitado los substratos soplando con aire comprimido.

Aplicación de una imprimación

5

La aplicación de la imprimación se realizó a través del revestimiento por inmersión. El sustrato a revestir se ha introducido en la imprimación y permanece en la solución durante aproximadamente 10 s. A continuación, el sustrato se retira de la solución con una velocidad de arrastre de 440 mm/min. El tiempo de evaporación después de la extracción es de 5 min. El endurecimiento de la imprimación se realizó en un horno de convección a 80 °C (15 min.).

10 Luego se realizó el revestimiento con sistema microbicida correspondiente.

Aplicación del sistema de revestimiento microbicida

15 La aplicación del sistema de revestimiento de comparación microbicida (composición de revestimiento 1, composición de revestimiento 2 o composición de revestimiento de comparación) se realizó a través de revestimiento por inmersión. El sustrato provisto anteriormente con la imprimación se ha incorporado en el sistema de revestimiento y permaneció en la composición de revestimiento durante aproximadamente 10 s. A continuación, el sustrato se ha retirado de la solución con una velocidad de arrastre de 440 mm/min. El tiempo de evaporación después de la extracción fue de 5 a 10 min. a temperatura ambiente. El endurecimiento de los sistemas de revestimiento se realizó en un horno de convección a 130 °C (2h).

REIVINDICACIONES

1. Substrato con un revestimiento microbicida a partir de una composición de revestimiento endurecida, donde la composición de revestimiento es una composición de revestimiento microbicida sin plata, que comprende
5 a) un compuesto microbicida orgánico que comprende clorhexidina y
 b) un condensado de al menos un compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable, al menos un compuesto de silicio hidrolizable sin grupos no hidrolizables y al menos un compuesto de metal o de boro hidrolizable, donde el grupo orgánico no hidrolizable del al menos un compuesto de silicio hidrolizable
10 comprende un grupo polimerizable, que comprende un grupo epoxi.
2. Substrato según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la composición de revestimiento comprende un componente fluorado.
- 15 3. Substrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, **caracterizado porque** la composición de revestimiento es una solución, una emulsión o un sol.
4. Substrato según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, **caracterizado porque** la composición de revestimiento comprende nanopartículas.
20
5. Procedimiento para la producción de un substrato con un revestimiento microbicida, que comprende la aplicación de una composición de revestimiento sobre un substrato y el endurecimiento de la composición de revestimiento aplicada, donde la composición de revestimiento es una composición de revestimiento microbicida sin plata, que comprende
25 a) un compuesto microbicida orgánico que comprende clorhexidina y
 b) un condensado de al menos un compuesto de silicio hidrolizable con al menos un grupo orgánico no hidrolizable, al menos un compuesto de silicio hidrolizable sin grupos no hidrolizables y al menos un compuesto de metal o de boro hidrolizable, donde el grupo orgánico no hidrolizable del al menos un compuesto de silicio hidrolizable
30 comprende un grupo polimerizable, que comprende un grupo epoxi.
6. Procedimiento según la reivindicación 5, **caracterizado porque** la composición de revestimiento aplicada se endurece térmicamente o por radiación.
- 35 7. Procedimiento según la reivindicación 5 o reivindicación 6, **caracterizado porque** la composición de revestimiento aplicada se endurece a una temperatura de menos de 300 °C.
8. Uso de un sustrato con un revestimiento microbicida según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 para finalidades de desinfección, de conservación, cosméticas, farmacéuticas o médicas.
40