(19) Евразийское патентное ведомство

(21) 202292802 (13) A1

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2022.12.30

(22) Дата подачи заявки
2021.04.01

(51) Int. Cl. *A61L 29/10* (2006.01)
A61L 31/08 (2006.01)
A61L 31/10 (2006.01)
A61L 31/16 (2006.01)

(54) ПОКРЫТИЕ ДЛЯ УСТРОЙСТВА

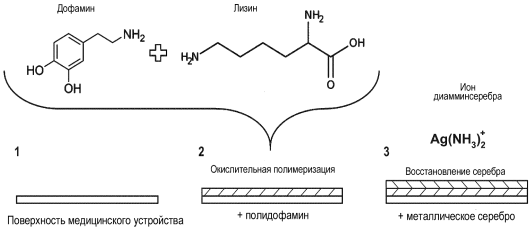
(31) **20382268.9**
(32) **2020.04.03**
(33) **EP**
(86) **PCT/EP2021/058766**
(87) **WO 2021/198495 2021.10.07**

(71) Заявитель:
ТРАКТИВУС СЛ (ES)

(72) Изобретатель:
Тексидо Бартес Роберт, Хилаберт Поррес Хоан, Боррос Гомес Сальвадор (ES)

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(57) Настоящее изобретение относится к покрытию для устройства, причем покрытие содержит полимерную пленку, при этом полимерная пленка содержит продукт полимеризации, образованный из раствора для полимеризации, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль; и металлический слой, сформированный на полимерной пленке.



202292802 A1

202292802 A1

ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

2420-576097EA/019

ПОКРЫТИЕ ДЛЯ УСТРОЙСТВА

Настоящее изобретение относится к покрытию для устройства, которое может иметь заданные свойства. В изобретении также предложены устройство с покрытием, содержащее указанное покрытие, и способы формирования покрытия на устройстве.

Внутрибольничные инфекции (ВБИ) являются основной причиной смертности во всем мире. К ВБИ восприимчивы все пациенты, но сопутствующие заболевания, имплантированные медицинские устройства, инъекции, инфекционные заболевания или недавние хирургические операции увеличивают вероятность ВБИ. В настоящее время около 5-10% всех госпитализаций заканчиваются ВБИ. Это затрагивает около 5 миллионов пациентов в год в США и Европейском Союзе. Это четвертая из основных причин смертности в США, по которой погибает 210 000 пациентов в год. Стоимость лечения ВБИ в США оценивается в $28-45 миллиардов в год.

Подсчитано, что около 70% ВБИ непосредственно вызваны колонизацией имплантируемых медицинских устройств, включая катетер-ассоциированные инфекции кровотока (11%), катетер-ассоциированные инфекции мочеполовых путей (ИМП) (36%), вентиляторно-ассоциированная пневмония (11%) и инфекции в области хирургического вмешательства (20%).

В частности, колонизации подвержены мочевые катетеры, венозные катетеры, такие как центральный венозный катетер, трахеальные стенты, трубки Монтгомери и эндотрахеальные трубки. Все эти типы устройств содержат цилиндрическую трубку, которая имплантируется пациенту.

Имплантация этих устройств может привести к бактериальной инфекции на внутренней поверхности трубки, обусловленной устойчивыми к антибиотикам бактериями, грибками, вирусами и другими патогенами. Это может вызвать, например, инфекции кровотока, пневмонию, инфекции мочеполовой системы, менингит или гастроэнтерит.

Настоящее изобретение может решить эти проблемы путем предоставления покрытия с поверхностью, которая может иметь заданные свойства, одним из примеров которых является заданная устойчивость к бактериям. Эти заданные свойства покрытий по изобретению могут быть обусловлены структурой поверхности металлического слоя покрытий по изобретению. На структуру поверхности металлического слоя покрытий по изобретению могут влиять компоненты полимерной пленки. Кроме того, на них могут влиять условия, при которых формируется металлический слой.

В настоящем изобретении предложено покрытие для устройства, причем покрытие содержит полимерную пленку, при этом полимерная пленка содержит продукт полимеризации, образованный из раствора, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль; и металлический слой, сформированный на полимерной пленке.

В настоящем изобретении также предложено устройство с покрытием, содержащее устройство; и покрытие, как описано в данном документе, по меньшей мере на части поверхности устройства.

Было обнаружено, что присутствие по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в содержащем дофамин растворе для полимеризации влияет на свойства металлического слоя, сформированного на полимерной пленке. Например, было обнаружено, что присутствие по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли может способствовать получению стабильного и непрерывного металлического слоя, подходящего для гибких подложек, таких как эластомерные устройства, а также влияет на устойчивость металлического слоя к бактерии. В частности, было обнаружено, что металлические слои по настоящему изобретению, которые являются непрерывными, обладают хорошей устойчивостью к бактериям.

Кроме того, изменение количества по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в полимеризационном растворе во время формирования полимерной пленки может привести к различным свойствам металлического слоя, сформированного на полимерной пленке, что дает дополнительную возможность задавать свойства покрытия. В частности, было обнаружено, что добавление по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в полимеризационный раствор во время образования полимерной пленки в концентрации от 0,001 мг/мл и 10 мг/мл приводит к получению металлических слоев с особенно желательными свойствами устойчивости к бактериям. Такие полезные эффекты могут быть не столь выражены при концентрации выше 10 мг/мл.

Как указано выше, полимерную пленку формируют из раствора, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль. По этой причине, полимерная пленка может представлять собой полидофамин, содержащий по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль.

Геометрия устройства, которое можно использовать с данным изобретением, особо не ограничена. Однако было обнаружено, что настоящее изобретение особенно полезно для устройств, которые имеют внутренние области, такие как цилиндрические формы (например, трубы). Подход настоящего изобретения может быть использован для создания специальных покрытий на этих труднодоступных участках.

Устройство по настоящему изобретению может представлять собой медицинское устройство. В данном документе принято, что медицинское устройство может представлять собой любое устройство, предназначенное для использования в медицинских целях. Например, медицинское устройство может представлять собой имплантируемое медицинское устройство, т. е., устройство, которое предназначено для постоянного или временного размещения в теле пациента. Имплантируемое медицинское устройство может представлять собой стент, катетер или другое устройство в форме трубки. В частности, имплантируемое медицинское устройство может представлять собой мочевой катетер, венозный катетер, такой как центральный венозный катетер, трахеальный стент, трубку Монтгомери или эндотрахеальную трубку. В общем случае,

имплантируемые медицинские устройства по изобретению могут представлять собой имплантируемые медицинские устройства, которые имеют по существу внутреннюю поверхность, которая находится в жидкости, в частности в жидкости, сообщающейся со средой, внешней по отношению к медицинскому устройству. Такие внутренние поверхности особенно выиграют от возможного задания свойств, предлагаемого к настоящем изобретении.

Покрытие присутствует по меньшей мере на части поверхности устройства. Покрытие может присутствовать на всех поверхностях устройства, находящихся в жидкостном сообщении со средой, внешней по отношению к устройству. Таким образом, выигрыш от покрытия достигается на всех поверхностях, подвергающихся воздействию внешней среды.

Поверхность, на которой формируют покрытие, может быть изготовлена из любого материала. Например, поверхность может быть металлической или полимерной. Полимерные поверхности включают силиконы, полиуретаны и латексы. Например, полимерная поверхность может представлять собой полидиметилсилоксан.

Поверхность, на которую наносят покрытие, может быть гибкой. Покрытие по настоящему изобретению особенно подходит для гибких подложек. В данном документе принято, что термин «гибкий» может относиться к материалу с модулем Юнга менее 5 ГПа или менее 3 ГПа, или менее 2 ГПа, предпочтительно менее 1 ГПа и наиболее предпочтительно менее 0,5 ГПа.

Полимерная пленка содержит продукт полимеризации, образованный из полимеризационного раствора, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль. Продукт полимеризации представляет собой продукт, образованный из раствора для полимеризации, когда раствор для полимеризации подвергается воздействию условий, подходящих для полимеризации дофамина. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 0,001 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 0,01 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 0,1 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 1 мг/мл. Без привязки к теории, считается, что чем выше концентрация по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в полимеризационном растворе, тем больше ее влияние на свойства получаемой полимерной пленки и металлического слоя.

Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 50 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 20 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 10 мг/мл.

Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 8 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 6 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 4 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 2 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 1 мг/мл. Более низкая концентрация по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли ограничивает количество по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли, предназначенное для использования в области, в которой она оказывает наиболее эффективное влияние на свойства получаемого покрытия.

Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, меньшей или равной 10 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 0,001 мг/мл и меньшей или равной 10 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль в концентрации, большей или равной 0,2 мг/мл и меньшей или равной 10 мг/мл. Без привязки к теории, было обнаружено, что присутствие по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в полимеризационном растворе в концентрации, большей или равной 0,001 мг/мл и меньшей или равной 10 мг/мл во время полимеризации и, в частности, большей или равной 0,2 мг/мл влияет на свойства получаемой полимерной пленки, ограничивая при этом общее количество по меньшей мере одной используемой аминокислоты.

Раствор для полимеризации может содержать дофамин или его соль в концентрации, меньшей или равной 10 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать дофамин или его соль в концентрации, большей или равной 0,7 мг/мл. Раствор для полимеризации может содержать дофамин или его соль в концентрации, большей или равной 0,7 мг/мл и меньшей или равной 10 мг/мл.

В отношении количества дофамина или его соли и по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли, молярное отношение дофамина к по меньшей мере одной аминокислоте находится или может находиться в диапазоне от 50:1 до 1:50, предпочтительно от 10:1 до 1:10, предпочтительно в диапазоне от 5:1 до 1:5, наиболее предпочтительно в диапазоне от 2:1 до 1:2. Может быть предпочтительным, чтобы молярное отношение дофамина к по меньшей мере одной аминокислоте находилось в диапазоне от 50:1 до 1:10 или от 50:1 до 1:5, или от 50:1 до 1:2. Может быть особенно предпочтительным, чтобы молярное отношение дофамина к по меньшей мере одной аминокислоте находилось в диапазоне от 50:1 до 2:1 или от 50:1 до 10:1.

Когда упоминаются количества по меньшей мере одной аминокислоты, это может относиться к общему количеству присутствующих аминокислот или может относиться

только к одной конкретной аминокислоте, например лизину.

Раствор для полимеризации может дополнительно содержать буферный раствор. Раствор для полимеризации может состоять по существу из или состоять из дофамина или его соли, по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли и буфера в растворителе. Буфер может представлять собой трис(гидроксиметил)аминометан (Трис), [трис(гидроксиметил)метиламино]пропансульфоновую кислоту (TAPS), 2-(бис(2-гидроксиэтил)амино)уксусную кислоту (бицин), N-[трис(гидроксиметил)метил]глицин (трицин), 3-[N-трис(гидроксиметил)метиламино]-2-гидроксипропансульфоновую кислоту (TAPSO), 4-(2-гидроксиэтил)-1-пиперазинэтансульфоновую кислоту (HEPES), 2-[[1,3-дигидрокси-2-(гидроксиметил)пропан-2-ил]амино]этансульфоновую кислоту (TES) или 3-(N-морфолино)пропансульфоновую кислоту (MOPS). В частности, буфер может представлять собой Трис. Раствор для полимеризации может содержать буфер в концентрации, большей или равной 1 ммоль/л и меньшей или равной 100 ммоль/л.

Раствор для полимеризации может содержать соль или свободное основание дофамина. Соль дофамина может представлять собой гидрохлорид дофамина.

Полимеризацию дофамина или его соли можно производить любым способом полимеризации, известным в данной области техники. Например, полимеризация дофамина может представлять собой окислительную полимеризацию. Окислительная полимеризация дофамина может быть достигнута путем подщелачивания полимеризационного раствора. Окислительная полимеризация дофамина может быть достигнута путем доведения pH раствора для полимеризации до значений от 7 до 12, предпочтительно от 8 до 9. Когда часть поверхности устройства находится в растворе во время окислительной полимеризации, на этой части поверхности образуется пленка. Полимеризация можно продолжать от 4 до 36 часов. Полимеризацию можно проводить при любой подходящей температуре, в частности, при температуре, выше или равной 15 °C и/или ниже или равной 80 °C, например, при 25 °C. Для простоты, полимеризацию можно проводить при комнатной температуре. Как описано в данном документе, комнатная температура может составлять 20 °C.

Полученная полимерная пленка может иметь толщину, меньшую или равную 2000 нм. Полимерная пленка может иметь толщину, меньшую или равную 1000 нм. Полимерная пленка может иметь толщину, меньшую или равную 800 нм. Полимерная пленка может иметь толщину, меньшую или равную 500 нм. Полимерная пленка может иметь толщину, меньшую или равную 250 нм. Более тонкая полимерная пленка может быть сформирована быстрее и требует меньше материала, чем более толстая полимерная пленка. Полимерная пленка может иметь толщину, большую или равную 1 нм.

По меньшей мере одна аминокислота или ее соль может представлять собой по меньшей мере один тип протеиногенной аминокислоты или ее соли. Действительно, по меньшей мере одна аминокислота или ее соль по настоящему изобретению может состоять из по меньшей мере одной протеиногенной аминокислоты, присутствующей в белке стопы Mytilus edulis -5 (Mefp-5), или ее соли, где Mefp-5 содержит серин,

глутаминовую кислоту, лизин, глицин, пролин, аспарагин, аланин, гистидин и аргинин. Предпочтительно по меньшей мере одна аминокислота или ее соль содержит лизин или его соль, или глицин или его соль. Настоящее изобретение может быть особенно эффективным, когда по меньшей мере одна аминокислота или ее соль содержат лизин или его соль. По меньшей мере одна аминокислота или ее соль может состоять из лизина или его соли.

Соли дофамина или по меньшей мере одной аминокислоты могут независимо представлять собой любые соли. Например, соли дофамина или по меньшей мере одной аминокислоты могут представлять собой соль неорганической кислоты (например, гидрохлорид, гидробромид, сульфат, нитрат, фосфат), соль сульфоновой кислоты (например, мезилат, эзилат, изетионат, тозилат, напсилат) или соль карбоновой кислоты (например, ацетат, пропионат, малеат, бензоат, салицилат, фумарат). По меньшей мере одна аминокислота или ее соль могут включать гидрохлоридную соль по меньшей мере одной аминокислоты. Например, по меньшей мере одна аминокислота или ее соль может состоять из гидрохлорида лизина.

Белок мидий Mefp-5 обладает замечательными адгезивными свойствами благодаря высокому содержанию в нем 3,4-дигидроксифенилаланина. Без привязки к теории, авторы настоящего изобретения полагают, что на свойства продукта полимеризации дофамина, структурно подобного аминокислоте 3,4-дигидроксифенилаланину, или ее соли, также может влиять введение в раствор для полимеризации по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли из белка Mefp-5 .

Как отмечалось выше, особенно предпочтительным является лизин. Неожиданно было обнаружено, что введение лизина или глицина в полимеризационный раствор, образующий полимерную пленку, увеличивает количество металлического покрытия, которое впоследствии может быть сформировано на полимерной пленке. Было обнаружено также, что введение лизина и глицина может повлиять на морфологию поверхности последующего металлического покрытия. Соответственно было обнаружено, что присутствие в растворе для полимеризации аминокислот, таких как лизин и глицин, влияет на конечные свойства последующего металлического покрытия на полученной полимерной пленке.

Кроме того, было обнаружено, что введение лизина можно использовать для воздействия на взаимодействие металлического покрытия с бактериями. В частности, увеличение количества лизина связано с большей устойчивостью металлического слоя к колонизации бактериями.

Без привязки к теории, считается, что изменение свойств устойчивости к бактериям происходит из-за изменения способности бактерий прикрепляться к обработанной поверхности и колонизировать ее. Изменение свойств устойчивости к бактериям можно измерить относительно эталонной поверхности. Эталонная поверхность может представлять собой эквивалентную поверхность, образованную в отсутствие по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли во время полимеризации. Поверхности с

достаточной устойчивостью к бактериальной адгезии можно назвать бактериофобными.

Бактериофобную поверхность по настоящему изобретению можно оценить относительно эталонной поверхности, например, поверхность по настоящему изобретению может иметь меньшее количество колониеобразующих единиц (КОЕ), чем эталонная поверхность, после анализа бактериальной адгезии in vitro. Такой эталонной поверхностью может быть металлический слой по изобретению, за исключением того, что раствор для полимеризации не содержит по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль. Альтернативно эталонной поверхностью может быть полидиметилсилоксан (ПДМС).

Заданные свойства устойчивости к бактериям, связанные с настоящим изобретением, полезны для устройств, используемых в области медицины, которые в данном документе называются медицинскими устройствами. Медицинские устройства, в которых используется настоящее изобретение, могут способствовать снижению числа случаев ВБИ.

Как отмечалось выше, полимерная пленка может быть сформирована по меньшей мере на части устройства. Эта часть устройства будет затем в выигрыше, обеспеченном заданными свойствами, такими как свойства устойчивости к бактериям, которые придаются последующей обработкой в соответствии с настоящим изобретением. Таким образом, имеется возможность задавать свойства, такие как устойчивость к бактериям, для области устройства, которая больше всего выиграет от наличия этих свойств. Например, в случае катетера, внутренняя поверхность трубки катетера особенно восприимчива к бактериальной колонизации и, таким образом, особенно выигрывает от свойств устойчивости к бактериям, которые можно придавать с помощью полимерной пленки и металлического слоя по настоящему изобретению. Полимерная пленка может быть сформирована по меньшей мере на части устройства, при этом часть представляет собой по существу внутреннюю поверхность, сообщающуюся с внешней средой устройства, такую как внутренняя поверхность трубки (например, трубки стентов и катетеров). . В основном внутренние поверхности медицинских устройств часто используются для транспортировки жидкостей, и поэтому они подвержены особому риску бактериальной колонизации.

Полимерная пленка может быть сформирована по меньшей мере на части поверхности устройства, причем эта часть представляет собой внешнюю поверхность подложки. Внешняя поверхность устройства может представлять собой наружную поверхность трубки, стента или катетера. Наружная часть трубки, стента или катетера находится в прямом физическом контакте с тканью, в которую имплантировано устройство. Соответственно, существует риск возникновения ВБИ в результате бактериальной колонизации поверхностей, находящихся в прямом физическом контакте с тканью. Следовательно, свойства устойчивости к бактериям, которые можно придавать с помощью настоящего изобретения, могут быть особенно подходящими для этих поверхностей.

Полимерная пленка может быть сформирована на всех поверхностях устройства. Это дает возможность формировать заданные свойства, такие как свойства устойчивости к бактериям, по всему устройству, что может способствовать снижению ВБИ.

Металлический слой может присутствовать на всей полимерной пленке или только на части пленки. Когда металлический слой сформирован на части пленки, эта часть пленки оказывается в выигрыше от заданных свойств, таких как свойства устойчивости к бактериям, которые можно придавать с помощью настоящего изобретения. Таким образом, можно придавать заданные свойства той области устройства, которая больше всего выиграет от наличия этих свойств. Например, в случае катетера, внутренняя поверхность трубки катетера особенно восприимчива к бактериальной колонизации и, таким образом, особенно выигрывает от свойств устойчивости металлического слоя к бактериям, которые можно придавать с помощью настоящего изобретения. Металлический слой может быть сформирован по меньшей мере на части полимерной пленки, причем эта часть находится по существу на внутренней поверхности подложки, которая сообщается с внешней поверхностью подложки. Например, по существу внутренняя поверхность может представлять собой внутреннюю поверхность трубки (например, внутреннюю поверхность трубки катетера, внутреннюю поверхность трубки стента, внутреннюю поверхность трубки Монтгомери или внутреннюю поверхность эндотрахеальной трубки).

Металлический слой может быть сформирован по меньшей мере на части полимерной пленки, когда полимерная пленка сформирована на внешней поверхности устройства. Внешняя поверхность устройства может представлять собой наружную поверхность трубки, стента или катетера. Наружная часть трубки, стента или катетера находится в прямом контакте с тканью, в которую имплантировано устройство. Существует риск ВБИ в результате бактериальной колонизации этих поверхностей. Следовательно, свойства устойчивости к бактериям, которые можно придавать с помощью настоящего изобретения, могут быть особенно подходящими для этих поверхностей.

Металлический слой по настоящему изобретению может быть сформирован на всей полимерной пленке. Это дает возможность формировать заданные свойства, такие как свойства устойчивости к бактериям, по всей площади устройства, покрытой полимерной пленкой, что может способствовать снижению ВБИ. В частности, когда полимерная пленка сформирована на всех поверхностях устройства, металлический слой также будет присутствовать на всех поверхностях устройства.

Металлический слой по настоящему изобретению может представлять собой непрерывную пленку, т.е. Пленку, в которой нет разрывов, так что нет области металлического слоя, которая не была бы соединена с остальной частью металлического слоя. Непрерывная пленка может представлять собой пленку, которая является непрерывной на площади по меньшей мере 1 мкм^2. Непрерывная пленка может представлять собой пленку, которая является непрерывной на площади по меньшей мере

10 мкм^2, предпочтительно, по меньшей мере, 100 мкм^2, более предпочтительно по меньшей мере 1 мм^2 и наиболее предпочтительно не менее 1 см^2. Было обнаружено, что настоящее изобретение эффективно для получения непрерывного металлического слоя, а не для включения ионов металлов в полимерную пленку. Когда металлический слой по настоящему изобретению представляет собой непрерывную пленку, у металлического слоя не может быть нарушения свойств стойкости к бактериям. Таким образом, металлические слои по настоящему изобретению, где металлический слой представляет собой непрерывную пленку, имеют улучшенную устойчивость к бактериям. В частности, микро- и наноструктуры в металлическом слое могут вносить вклад в гидрофобные и бактериофобные свойства. Было обнаружено, что металлический слой, в котором металл представляет собой серебро, может обладать свойствами особой устойчивости к бактериям.

Металлический слой содержит металл. Предпочтительно металлический слой может содержать металл группы 11 (например, медь, серебро или золото). Как отмечалось выше, особенно предпочтительно, чтобы металлический слой содержал или состоял из металлического серебра.

Что касается устойчивости к бактериям, которая может быть достигнута с помощью настоящего изобретения, особенно в присутствии лизина, то, без привязки к теории, считается, что возможность регулировать шероховатость поверхности и гидрофобность металлического слоя дает возможность задавать эти свойства.

Полимерная пленка по настоящему изобретению обеспечивает платформу для иммобилизации металла посредством восстановления ионов металла с образованием металлического слоя.

Металлический слой может присутствовать в количестве 0,05 мг/см^2 или больше. Металлический слой может присутствовать в количестве 0,1 мг/см^2 или больше. Металлический слой может присутствовать в количестве 0,2 мг/см^2 или больше. В данном документе принято, что термин «количество металлического слоя» относится к массе металлического слоя на единицу площади внешней поверхности металлического слоя.

Покрытие по изобретению имеет шероховатость поверхности, при этом шероховатость поверхности покрытия относится к шероховатости поверхности металлического слоя. Поверхность металлического слоя может иметь среднеарифметическую шероховатость поверхности Ra, которая больше или равна 20 нм, и/или среднеквадратичную шероховатость поверхности Rq, которая больше или равна 25 нм. Поверхность металлического слоя может иметь шероховатость поверхности Ra, которая больше или равна 50 нм. Предпочтительно, поверхность металлического слоя имеет шероховатость поверхности Ra, которая больше или равна 100 нм. В некоторых вариантах реализации поверхность металлического слоя имеет шероховатость поверхности Rq, которая больше или равна 50 нм. Предпочтительно, поверхность металлического слоя имеет шероховатость поверхности Rq, которая больше или равна 100 нм. Без привязки к теории, считается, что большая шероховатость поверхности может

привести к большей степени стойкости к бактериям.

В контексте настоящего изобретения, шероховатость поверхности может быть определена среднеарифметической шероховатостью (Ra) и/или среднеквадратичной шероховатость (Rq). Эти параметры можно интерпретировать в соответствии со стандартами ISO 4287 и ISO 4288.

Устройство может дополнительно содержать покровный слой, при этом упомянутый покровный слой сформирован на металлическом слое. Покровный слой может быть сформирован на части металлического слоя или на всем металлическом слое. Покровный слой может быть сформирован только на части металлического слоя. В частности, покровный слой может быть сформирован на металлическом слое на внешней поверхности стента, катетера или трубки. Металлический слой на внешней поверхности стента, катетера или трубки может быть особенно восприимчив к физическому повреждению и может особенно выигрывать от физической защиты, обеспечиваемой покровным слоем. Покровный слой может быть съемным. Таким образом, покровный слой может обеспечивать защиту нижележащего металлического слоя перед использованием, но затем его можно удалить, чтобы обнажить металлический слой.

Покровный слой может быть растворимым. Таким образом, покровный слой может быть удален при контакте с водосодержащей средой. Покровный слой может содержать полимер, выбранный из поливинилового спирта, полиуретана, полимеров из семейства акрилатов или силиконовых полимеров.

В настоящем изобретении предложен также способ формирования покрытия на устройстве, причем способ включает: воздействие по меньшей мере на часть поверхности устройства раствором для полимеризации, содержащим дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль, полимеризацию раствора для полимеризации с образованием полимерной пленки по меньшей мере на части поверхности устройства; и воздействие на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, таким образом, чтобы на полимерной пленке образовался металлический слой.

Любые признаки, описанные в данном документе применительно к покрытию по настоящему изобретению, аналогично применимы к способу формирования покрытия и наоборот.

В настоящем изобретении предложен также способ формирования покрытия на устройстве, причем способ включает: (a) воздействие по меньшей мере на часть поверхности устройства раствором для полимеризации, содержащим дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль; (b) полимеризацию раствора для полимеризации с образованием полимерной пленки по меньшей мере на части поверхности устройства, причем pH раствора для полимеризации может находиться в диапазоне от 7 до 12; и (c) воздействие на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, такие, как ионы серебра, таким образом, чтобы на полимерной пленке образовался металлический слой.

Раствор, содержащий ионы металлов, может содержать любые ионы металлов, которые могут быть восстановлены для осаждения металлического слоя на полимерной пленке. Ионы металлов в растворе могут иметь степень окисления +1. Ионы металлов со степенью окисления +1 могут представлять собой ионы металлов 11 группы со степенью окисления +1 (например, Cu(I), Ag(I) или Au(I)). В предпочтительном варианте реализации раствор, содержащий ионы металлов, содержит ионы серебра. Например, раствор, содержащий ионы металлов, может представлять собой реактив Толленса. Реактив Толленса представляет собой раствор, содержащий диамминсеребро(I). Условия, которые приводят к восстановлению ионов металлов, могут представлять собой присутствие восстанавливающих групп. Восстанавливающие группы могут состоять из восстанавливающих групп, присутствующих в полимерной пленке по настоящему изобретению. Когда восстанавливающие группы состоят из восстанавливающих групп, присутствующих в полимерной пленке, простое воздействие на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, может привести к восстановлению указанных ионов металлов и образованию металлического слоя. Восстановительные группы могут включать восстановительные группы, присутствующие в полимерной пленке, и дополнительные восстановительные группы, добавленные к раствору, содержащему ионы металлов. Добавление дополнительных восстановительных групп может создавать возможность более быстрого образования металлического слоя.

Металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, причем раствор, содержащий ионы металлов, находится при температуре выше или равной 40 °C и ниже или равной 120 °C. Металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, причем раствор, содержащий ионы металлов, находится при температуре выше или равной 45°C и ниже или равной 120 °C. Металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, причем раствор, содержащий ионы металлов, находится при температуре выше или равной 60°C и ниже или равной 100 °C. Например, металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, причем раствор, содержащий ионы металлов, находится при температуре 80 °C. Металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, в течение периода времени, большего или равного 30 минут и меньшего или равного 8 часов. Металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, в течение периода времени, большего или равного 1 час и меньшего или равного 4 часа. В предпочтительном варианте реализации металлический слой может быть сформирован на полимерной пленке путем воздействия на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металла, в течение 2 часов. В частности, было обнаружено, что воздействие на

полимерную пленку раствором, содержащим ионы серебра, причем раствор, содержащий ионы серебра, находится при температуре выше или равной 45 °С и ниже или равной 120 °С, в течение периода времени, большего или равного 30 минутам и меньшего или равного 8 часам, может способствовать формированию непрерывного слоя серебра по настоящему изобретению. Как время, так и температура воздействия могут влиять на формирование непрерывного металлического слоя.

Способ по настоящему изобретению может включать: воздействие по меньшей мере на часть поверхности устройства раствором, содержащим трис(гидроксиметил)аминометан (трис-буфер) с максимальной концентрацией 100 ммоль/л, гидрохлорид дофамина с максимальной концентрацией 10 мг/мл и по меньшей мере одну гидрохлоридную соль аминокислоты с максимальной концентрацией 100 мг/мл, и доведение pH раствора до значения от 7 до 12; после выдерживания в течение 4-36 часов при pH от 7 до 12 при комнатной температуре, промывание устройства дистиллированной водой для удаления дофамин/аминокислотных агрегатов с сохранением полимерной пленки (которая создает подложку, на которую можно осаждать серебро); и формирование металлического слоя на полимерной пленке путем нагревания и инкубации полимерной пленки в реактиве Толленса.

Реактив Толленса может быть приготовлен из раствора нитрата серебра, в котором нитрат серебра присутствует в концентрации, большей или равной 0,01 моль/л и меньшей или равной 10 моль/л. Гидроксид аммония (15% об/об) добавляют к раствору нитрата серебра в пропорции, большей или равной 1:100 (гидроксид аммония:нитрат серебра) и меньшей или равной 1:10 (гидроксид аммония:нитрат серебра). Это приводит к осаждению металлического серебра, которое образует непрерывный слой. Полученный металлический слой по настоящему изобретению имеет такие морфологию поверхности и гидрофобность, которые заданы природой полимерного слоя, на котором он сформирован.

Полимерная пленка по настоящему изобретению может быть образована путем погружения по меньшей мере части поверхности устройства в раствор для полимеризации, содержащий дофамин и лизин. Затем pH раствора можно довести до значения от 7 до 12, что приводит к окислительной полимеризации дофамин/лизин для образования полимерной пленки. Для формирования покрытия по настоящему изобретению полимерную пленку можно затем погрузить в реактив Толленса. После инкубации и нагревания при погружении в реактив Толленса металлическое серебро восстанавливается на полимерной пленке с образованием металлического слоя. Этот вариант реализации схематично показан на фиг. 1.

Полученный металлический слой имеет шероховатость поверхности, которая, как считается, способствует супергидрофобности. Поверхность может быть супергидрофобной, если угол смачивания поверхности водой больше или равен 120°. Авторы изобретения обнаружили, что комбинация заданной гидрофобности и шероховатости поверхности металлического слоя по настоящему изобретению способствует устойчивости к бактериям.

Угол смачивания поверхности водой определяют по углу, образованному поверхностью и каплей воды. Поверхность высушивают потоком сжатого воздуха и на высушенную поверхность помещают каплю воды. Измерения угла смачивания водой выполняют методом лежащей капли с использованием анализатора формы капли Krüss DSA100. Различные уровни смачиваемости в зависимости от угла смачивания представлены на фигуре 14. Угол смачивания водой измеряют при 25 °C.

Изобретение описано с помощью прилагаемых фигур.

Фигура 1. Вариант реализации способа формирования покрытия на устройстве по настоящему изобретению.

Фигура 2. (A) Количественное определение серебра, упорядоченного по поверхности силиконовых образцов, в зависимости от концентрации лизина в растворе для полимеризации, и (B) Угол смачивания водой поверхности серебра на силиконовых образцах в зависимости от концентрации лизина в растворе для полимеризации. Столбики погрешностей указывают на стандартное отклонение (SD).

Фигура 3. Снимки, полученные с помощью FE-SEM-микроскопии, и конфокальная 3D-реконструкция шероховатости поверхности силикона, покрытого металлическим серебром, иммобилизованным на поверхности покрытий полидофамин (PDA)/лизин, для различных концентраций лизина a) только PDA b) лизин 0,2 мг/мл c) лизин 3 мг/мл d) лизин 10 мг/мл.

Фигура 4. Значения шероховатости (Ra и Rq) образцов, покрытых серебром, с различной концентрацией лизина в растворе для полимеризации.

Фигура 5. Количественное определение бактерий, прилипших к образцам полидиметилсилоксана (ПДМС), покрытым различными концентрациями лизина. Тест на адгезию проводили с грамположительными бактериями Staphylococcus aureus (MRSA) (A) и грамотрицательными бактериями Pseudomonas aeruginosa (PAO1) (B). Все образцы сравнивали с непокрытым ПДМС в качестве эталона бактериальной колонизации. Столбики погрешностей указывают SD, * указывает «значительное» с $P < 0{,}005$, ** указывает «весьма значительное» с $P < 0{,}001$, а ns означает «незначительное».

Фигура 6. Конечное значение оптической плотности кривых роста бактерий после 72 часов. Бактерии (PAO1 или MRSA) подвергали воздействию различных образцов, чтобы оценить возможный антибактериальный эффект. Оцениваемые образцы представляли собой ПДМС в качестве отрицательного контроля и металлические слои по изобретению с различными концентрациями лизина. Столбики погрешностей указывают на стандартное SD.

Фигура 7. Значения шероховатости (Ra и Rq) образцов, покрытых серебром, с различными концентрациями смесей глицин/лизин в растворе для полимеризации.

Фигура 8. Количественное определение бактерий, прилипших к образцам ПДМС, покрытым покрытиями по изобретению, где полимерная пленка сформирована из полимерного раствора, имеющего различные концентрации глицина. Тест на адгезию проводили с грамположительными бактериями Staphylococcus aureus (MRSA) (A) и

грамотрицательными бактериями Pseudomonas aeruginosa (PAO1) (B). Все образцы сравнивали с непокрытым ПДМС в качестве эталона бактериальной колонизации. Столбики погрешностей указывают SD, * указывает «значительное» с P <0,005, ** указывает «весьма значительное» с P < 0,001, а ns означает «незначительное».

Фигура 9. Количественная оценка адгезии бактерий на мочевом катетере Фолея через 15 дней in vivo. Исследуемые катетеры Фолея представляли собой стандартный двухканальный катетер Фолея Degania© в качестве контроля, тот же катетер с внутренним бактериофобным металлическим слоем (Tractivus) и катетер Фолея Bactiguard© компании BARD.

Фигура 10. Количественная оценка бактерий (КОЕ) трахеального стента in vivo на мини-свинье. Количество бактерий определяли с помощью смывов бронхов через каждые 15 дней и на поверхности стента в конце исследования.

Фигура 11. Тест на гемолиз для оценки поведения эритроцитов при контакте с металлическими слоями по изобретению.

Фигура 12. Угол смачивания водой (WCA) металлических слоев по изобретению, содержащих глицин.

Фигура 13. Снимки слоя металлического серебра на силиконовой подложке без измерения толщины и с измерением толщины (A и B соответственно), полученные с помощью конфокальной микроскопии. Измерения толщины выявили металлический слой толщиной около 1 мкм.

Фигура 14. Представление различных уровней смачиваемости капли воды на поверхности в зависимости от угла смачивания. Низкая смачиваемость: слабое взаимодействие подложка-вода (θ >90°) указывает на гидрофобность, стандартную смачиваемость (θ < 90°) и полную смачиваемость (θ ~ 0°).

Пример 1 - получение подложки из ПДМС

Подложку из полидиметилсилоксана (ПДМС) получили путем смешивания двух компонентов из набора силиконовых эластомеров Sylgard™ 184 (ссылка 2085925) в соотношении 10:1 (силиконовый эластомер:отверждающий агент) с последующим распределением смеси с помощью малярного валика, для получения пленки толщиной 500 мкм. Пленка инкубировали в течение 10 мин при 150°C, после чего разрезали на кружки диаметром 10 мм. Круги подложки промыли и хранили в водном растворе 70% об/об этанола.

Пример 2 - покрытие PDA

Раствор PDA приготовили путем добавления 0,121 г гидрохлорида дофамина (ссылка H852, Sigma Aldrich®) и соответствующего количества лизина и/или Глизин в 100 мл 50 мМ буферного раствора Трис (ссылка Sigma Aldrich®). Довели pH раствора до щелочных значений (pH>8, предпочтительнее 10) для оптимизации самополимеризации PDA. Пленку ПДМС из примера 1 погрузили в раствор дофамина на 6 часов при комнатной температуре. Мембраны со свежим покрытием промыли водой, очищенной в системе MilliQ, для удаления избытка PDA.

Пример 3 - серебряное покрытие

Образцы с покрытием PDA из примера 2 погрузили в реактив Толленса для нанесения металлического покрытия. Реактив Толленса приготовили путем добавления 1,70 г нитрата серебра (ссылка, Sigma Aldrich®) к 100 мл воды, очищенной в системе MilliQ. Затем, для осаждения оксидов серебра и повторного растворения образовавшихся осадков серебра, добавили при перемешивании достаточное количество 15% (об/об) водного раствора аммиака. Пленки ПДМС погрузили в раствор Толленса на 1,5 часа при температуре 80°C. Мембраны со свежим покрытием промыли водой, очищенной в системе MilliQ, для удаления избытка PDA.

Пример 4 - Исследования шероховатости поверхности и гидрофобности

Авторы изобретения обнаружили, что присутствие по меньшей мере одной аминокислоты в растворе для полимеризации во время окислительной полимеризации дофамина ускоряет процесс восстановления серебра и, следовательно, дает возможность осадить большее количество серебра на полимерной пленке (см. фиг. 2A). Это большее количество серебра делает микро-наноструктуру металлического слоя более выраженной и регулирует гидрофобный характер металлического слоя (см. фиг. 2B). И количество осажденного серебра, и гидрофобность увеличиваются с повышением концентрации лизина в растворе для полимеризации.

Без привязки к теории, считается, что это увеличение гидрофобности вызвано морфологическими изменениями микро-наношероховатости поверхности металлического слоя. На фиг.3 показаны снимки, полученные с помощью FE-SEM-микроскопии, и конфокальные 3D-реконструкции шероховатости поверхности силикона, покрытого металлическими слоями по изобретению, при различных концентрациях лизина в полимеризационном растворе.

Когда лизин не добавляли в среду полимеризации, образец имел плоскую поверхность с шероховатостью Ra=20 нм, что считается низким значением шероховатости в наномасштабе. Когда концентрацию лизина увеличили до 0,2 мг/мл, на поверхности образца наблюдалось образование нескольких четких структур высотой 5 мкм (рис. 3B). Более высокие значения концентрации лизина привели к образованию новых структур, демонстрирующих картину с квадратными формами на серебряном покрытии (рисунки 3C и 3D). Эта составная картина имеет две области шероховатости: начальную наношероховатость, наблюдаемую при нулевых и близких к нулю концентрациях аминокислот, и микрошероховатость, наблюдаемую в результате образования четких структур при более высоких концентрациях аминокислот. Значения среднеарифметической и среднеквадратичной шероховатости (Ra и Rq) в зависимости от концентрации лизина представлены на фигурах 4A и 4B соответственно. Значения Ra и Rq подтверждают результаты FESEM и конфокальные снимки (фигура 3). Т. е., увеличение концентрации аминокислоты в растворе для полимеризации повышает уровень шероховатости полученного металлического слоя. Считается, что наличие шероховатости двух порядков играет решающую роль в повышении гидрофобности и стойкости

подложки к бактериям.

Металлические слои по изобретению получали также из раствора для полимеризации, содержащего глицин, и из раствора для полимеризации, содержащего глицин и лизин. Угол смачивания водой поверхности полученных металлических слоев представлен на фигуре 12.

Пример 5. FESEM и конфокальная микроскопия.

Покрытые серебром пленки ПДМС из примера 3 высушили в потоке сжатого воздуха, и исследовали морфологию поверхности образцов с помощью сканирующего электронного микроскопа с полевой эмиссией (Zeiss Merlin, FESEM). Шероховатость поверхности оценивали методами конфокальной микроскопии и интерферометрии (Leica DCM 3D 3.3.2). Для измерения толщины металлического покрытия использовали конфокальные снимки участка образца. С этой целью, из основного образца с помощью скальпеля вырезали тонкие слои в несколько миллиметров (предпочтительно 3 мм) для получения образцов для испытаний. Образцы для испытаний помещали на подставку держателя образцов с помощью двусторонней клейкой ленты, а оценку производили с помощью конфокальной микроскопии, как показано на рисунке 13. Затем использовали программу для обработки изображений (LeicaMap 6.2) для получения различных измерений толщины пленки и получили среднее значение около 1 мкм.

По значениям длины исследуемой поверхности (мм) и значениям глубины поверхности (мкм) можно определить арифметическую шероховатость поверхности (Ra) и квадратичную шероховатость поверхности (Rq). Ra определяли по следующему уравнению:

$Ra = \frac{1}{lb}\sum_{0}^{lb}|Z\,(x)|$ где x - длина исследуемой области, Z(x) - глубина исследуемой области, а lb представляет собой количество выполненных измерений. Результаты выражали в единицах длины по оси Z.

Rq определяли по следующему уравнению:

$Rq = \sqrt{\frac{1}{lb}\sum_{0}^{lb}Z^2(x)}$ где x - длина исследуемой области, $Z^2(x)$ представляет собой глубину исследуемой области, а lb представляет собой количество выполненных измерений. Результаты выражали в единицах длины по оси Z.

Значения Ra и Rq для образцов по настоящему изобретению определяли при значении lb, равном 15, и значении x, равном около 15 мкм.

Пример 6 - Индуктивно связанная плазма

Для количественного определения количества металлического серебра, присутствующего в покрытиях по настоящему изобретению, использовали масс-спектрометрический анализ с индуктивно связанной плазмой (ICP). Пленки ПДМС с серебряным покрытием по изобретению погрузили в 5 мл воды, очищенной в системе MilliQ, по меньшей мере на 1 день. После погружения брали пробу воды объемом 1 мл и хранили при 4°C до прогона на CP-OES Perkin Elmer Avio 500 для определения в ней

количества серебра. По количеству серебра в образце объемом 1 мл можно определить общее количество серебра в покрытой серебром пленке ПДМС. ICP - это тип масс-спектрометрии, в котором для ионизации образца используется индуктивно связанная плазма. Она распыляет образец и создает атомарные и небольшие многоатомные ионы, в данном случае, ионы серебра, которые затем регистрируются.

Пример 7 - Изучение бактериальной адгезии

Металлические слои по изобретению испытали в исследовании бактериальной адгезии как с грамположительными бактериями (Staphylococcus aureus - MRSA), так и с грамотрицательными бактериями (Pseudomonas aeruginosa - PAO1). В обоих этих исследованиях в качестве отрицательного контроля использовали образцы полидиметилсилоксана (ПДМС) на силиконовой основе.

Что касается грамположительных бактерий, то на фигурах 5A и 8A показано, что присутствие аминокислоты в растворе для полимеризации приводит к снижению адгезии бактерий до включительно на два порядка. Что касается грамотрицательных бактерий, то на фигурах 5B и 8B показано, что присутствие аминокислоты в растворе для полимеризации приводит к снижению адгезии бактерий. Кроме того, на фигуре 5B показано, что более высокие концентрации аминокислоты в растворе для полимеризации могут привести к созданию более бактериофобного металлического слоя.

Пример 8 - Исследование адгезии бактерий

Металлические слои по изобретению испытывали путем анализа роста бактерий, чтобы подтвердить, что снижение КОЕ, продемонстрированное в исследовании бактериальной адгезии, может быть связано с более сильным бактериофобным эффектом. На фигуре 6 показаны значения оптической плотности бактерий после 72 часов роста бактериального инокулята, подвергнутого воздействию образцов металлических слоев по изобретению.

Через 72 часа не наблюдалось различий в оптической плотности ни грамположительных бактерий (MRSA), ни грамотрицательных бактерий (PAO1) ни для одной из испытанных концентраций аминокислоты в растворе для полимеризации. Также не было разницы в оптической плотности между металлическими слоями по изобретению по сравнению с отрицательным контролем (ПДМС). Это подтвердило, что снижение КОЕ, продемонстрированное в исследовании адгезии бактерий, может быть связано с большей бактериофобностью покрытия, препятствующей колонизации бактерий.

Пример 9 - Мочевой катетер с бактериофобным покрытием

В качестве практического подтверждения концепции изобретения обычный мочевой катетер Фолея, приобретенный у Degania Medical©, был покрыт внутри бактериофобным металлическим слоем. Бактериофобное поведение катетера с покрытием оценивали во время испытания in vivo, проведенного на обычной свинье в качестве модели животного. Катетер с покрытием (Tractivus), обычный катетер (контроль) и антибактериальный катетер (BARD) имплантировали на 15 дней группам из 6 свиней для наблюдения за количеством бактерий, прикрепленных к устройству в конечной точке.

Результаты, представленные на фигуре 9, показывают, что бактериальная адгезия уменьшилась во время испытаний на один порядок, даже по сравнению с антибактериальным катетером.

Пример 10 - Трахеальный стент с бактериофобным покрытием

Для оценки эффективности изобретения, бактериофобный металлический слой по изобретению нанесли на силиконовый трахеальный стент для количественной оценки образования биопленки во время испытания in vivo. Испытание in vivo было проведено с использованием мини-свиньи в качестве модели животного, при этом трахеальный стент имплантировали в трахею мини-свиньи на 30 дней. На 15-й день и в конечной точке (30 дней) произвели бронхиальную промывку стента с использованием гибкого бронхоскопа для сбора жидкостей из бронхиального смыва. На фигуре 10 показана количественная оценка бактерий бронхиальных смывов и бактерий, иммобилизованных на поверхности эксплантированного устройства через 30 дней. На поверхности трахеальных стентов с бактериофобным металлическим слоем по изобретению наблюдалось на один порядок меньше бактерий и не наблюдалось никакой биопленки.

Пример 11 - Центральный венозный катетер

Для оценки пригодности изобретения для применения в центральном венозном катетере (ЦВК), особенно при наличии металлического покрытия и его воздействии на эритроциты, были проведены испытания на гемолиз, чтобы подтвердить, что изобретение не вызывает гемолиза при контакте с эритроцитами (фигура 11). Испытания на гемолиз проводили путем введения крови здорового донора в ЦВК, покрытый металлическим покрытием по изобретению, в течение 30 минут и 24 часов. Результаты показывают, что уровни гемолиза в эритроцитах составляют менее 2%. Эти низкие значения гемолиза указывают, что изобретение можно использовать для предотвращения бактериальной инфекции в устройствах, которые подлежат имплантации в систему кровообращения.

Следующий список вариантов реализации является частью описания.

1. Покрытие для устройства, причем покрытие содержит

полимерную пленку, которая содержит продукт полимеризации, образованный из раствора для полимеризации, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль; и

металлический слой, сформированный на полимерной пленке.

2. Устройство с покрытием, содержащее:

устройство и

покрытие по варианту реализации 1, присутствующее по меньшей мере на части поверхности устройства.

3. Способ формирования покрытия на устройстве, включающий:

воздействие по меньшей мере на часть поверхности устройства раствором для полимеризации, содержащим дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль;

полимеризацию раствора для полимеризации с образованием полимерной пленки

по меньшей мере на части поверхности устройства; и

воздействие на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, с образованием металлического слоя на полимерной пленке.

4. Покрытие по варианту реализации 1, устройство с покрытием по варианту реализации 2 или способ по варианту реализации 3, причем по меньшей мере одна аминокислота включает по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из списка, включающего лизин, гистидин, глицин, серин, аргинин, лейцин, аспарагин, глутаминовую кислоту, аланин, тирозин и пролин.

5. Покрытие по варианту реализации 1 или варианту реализации 4, устройство с покрытием по варианту реализации 2 или варианту реализации 4 или способ по варианту реализации 3 или варианту реализации 4, причем по меньшей мере одна аминокислота содержит по меньшей мере одно из лизина и глицина.

6. Покрытие по любому из вариантов реализации 1, 4 или 5, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2, 4 или 5 или способ по любому из вариантов реализации 3-5, причем по меньшей мере одна аминокислота включает лизин. .

7. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-6, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-6 или способ по любому из вариантов реализации 3-6, причем покрытие дополнительно содержит покровный слой, при этом покровный слой сформирован на металлическом слое.

8. Покрытие по варианту реализации 7, устройство с покрытием по варианту реализации 7 или способ по варианту реализации 7, причем покровный слой содержит полимер, выбранный из поливинилового спирта, полиуретана, полимеров из семейства акрилатов или силиконового полимера.

9. Покрытие по варианту реализации 7 или варианту реализации 8, устройство с покрытием по варианту реализации 7 или варианту реализации 8 или способ по варианту реализации 7 или варианту реализации 8, причем покровный слой является водорастворимым.

10. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-9, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-9, или способ по любому из вариантов реализации 3-9, причем полимерная пленка имеет толщину меньшую или равную 1000 нм.

11. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-10, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-10, или способ по любому из вариантов реализации 3-10, причем металлический слой является непрерывным.

12. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-11, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-11, или способ по любому из вариантов реализации 3-11, причем металлический слой присутствует в количестве 0,2 мг/см^2 или больше.

13. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-12, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-12, или способ по любому из

вариантов реализации 3-12, причем металлический слой содержит серебро.

14. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-13, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-13, или способ по любому из вариантов реализации 3-13, причем металлический слой имеет шероховатость поверхности, Ra, большую или равную 20 нм и/или шероховатость поверхности Rq большую или равную 25 нм.

15. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-14, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-14, или способ по любому из вариантов реализации 3-14, причем металлический слой имеет угол смачивания водой больший или равный 100°.

16. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-15, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-15, или способ по любому из вариантов реализации 3-15, причем металлический слой имеет шероховатость поверхности Ra большую или равную 50 нм.

17. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-16, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-16, или способ по любому из вариантов реализации 3-16, причем металлический слой имеет шероховатость поверхности Rq большую или равную 50 нм.

18. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-17, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-17, или способ по любому из вариантов реализации 3-17, причем металлический слой имеет шероховатость поверхности Ra большую или равную 100 нм.

19. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-18, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-18, или способ по любому из вариантов реализации 3-18, причем металлический слой имеет шероховатость поверхности Rq большую или равную 100 нм.

20. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-19, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-19, или способ по любому из вариантов реализации 3-19, причем pH раствора для полимеризации находится между 7 и 12.

21. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-20, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-20 или способ по любому из вариантов реализации 3-20, причем концентрация по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в растворе для полимеризации больше или равна 0,0001 мг/мл и меньше или равно 10 мг/мл, или при этом концентрация по меньшей мере одной аминокислоты или ее соли в растворе для полимеризации больше или равна 0,001 мг/мл и меньше или равна 10 мг/мл.

22. Покрытие по любому из вариантов реализации 1 или 4-21, устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-21, или способ по любому из вариантов реализации 3-21, причем концентрация по меньшей мере одного аминокислоты

или ее соли в растворе для полимеризации больше или равна 0,001 мг/мл.

23. Устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-22, или способ по любому из вариантов реализации 3-22, причем по меньшей мере часть поверхности устройства является гибкой.

24. Устройство с покрытием по любому из вариантов реализации 2 или 4-23, или способ по любому из вариантов реализации 3-23, причем по меньшей мере часть поверхности устройства сформирована из полимера.

25. Устройство с покрытием по варианту реализации 24 или способ по варианту реализации 24, причем по меньшей мере часть поверхности устройства сформирована из силиконового полимера или полиуретана.

26. Устройство с покрытием по варианту реализации 25 или способ по варианту реализации 25, причем по меньшей мере часть поверхности устройства сформирована из полидиметилсилоксана.

27. Способ по любому из вариантов реализации 3-26, в котором раствор, содержащий ионы металлов, представляет собой реактив Толленса.

28. Устройство с покрытием, которое можно получить способом по любому из вариантов реализации 3-27.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Покрытие для устройства, причем покрытие содержит

полимерную пленку, которая содержит продукт полимеризации, образованный из раствора для полимеризации, содержащего дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль; и

металлический слой, сформированный на полимерной пленке.

2. Устройство с покрытием, содержащее:

устройство и

покрытие по п. 1, присутствующее по меньшей мере на части поверхности устройства.

3. Способ формирования покрытия на устройстве, включающий:

воздействие по меньшей мере на часть поверхности устройства раствором для полимеризации, содержащим дофамин или его соль и по меньшей мере одну аминокислоту или ее соль;

полимеризацию раствора для полимеризации с образованием полимерной пленки по меньшей мере на части поверхности устройства; и

воздействие на полимерную пленку раствором, содержащим ионы металлов, с образованием металлического слоя на полимерной пленке.

4. Покрытие по п. 1, устройство с покрытием по п. 2 или способ по п. 3, отличающиеся тем, что по меньшей мере одна аминокислота включает по меньшей мере одну аминокислоту, выбранную из списка, включающего лизин, гистидин, глицин, серин, аргинин, лейцин, аспарагин, глутаминовую кислоту, аланин, тирозин и пролин.

5. Покрытие по п. 1 или п. 4, устройство с покрытием по п. 2 или п. 4, или способ по п. 3 или п. 4, отличающиеся тем, что по меньшей мере одна аминокислота содержит по меньшей мере одно из лизина и глицина.

6. Покрытие по любому из пп. 1, 4 или 5, устройство с покрытием по любому из пп. 2, 4 или 5 или способ по любому из пп. 3-5, отличающиеся тем, что по меньшей мере одна аминокислота включает лизин.

7. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-6, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-6, или способ по любому из пп. 3-6, отличающиеся тем, что металлический слой является непрерывным.

8. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-7, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-7, или способ по любому из пп. 3-7, отличающиеся тем, что металлический слой присутствует в количестве 0,2 мг/см^2 или больше.

9. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-8, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-8, или способ по любому из пп. 3-8, отличающиеся тем, что металлический слой содержит серебро.

10. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-9, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-9, или способ по любому из пп. 3-9, отличающиеся тем, что металлический слой имеет шероховатость поверхности Ra большую или равную 20 нм и/или

шероховатость поверхности Rq большую или равную 25 нм.

11. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-10, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-10, или способ по любому из пп. 3-10, отличающиеся тем, что металлический слой имеет угол смачивания водой больший или равный 100°.

12. Покрытие по любому из пп. 1 или 4-11, устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-11 или способ по любому из пп. 3-11, отличающиеся тем, что pH раствора для полимеризации находится между 7 и 12.

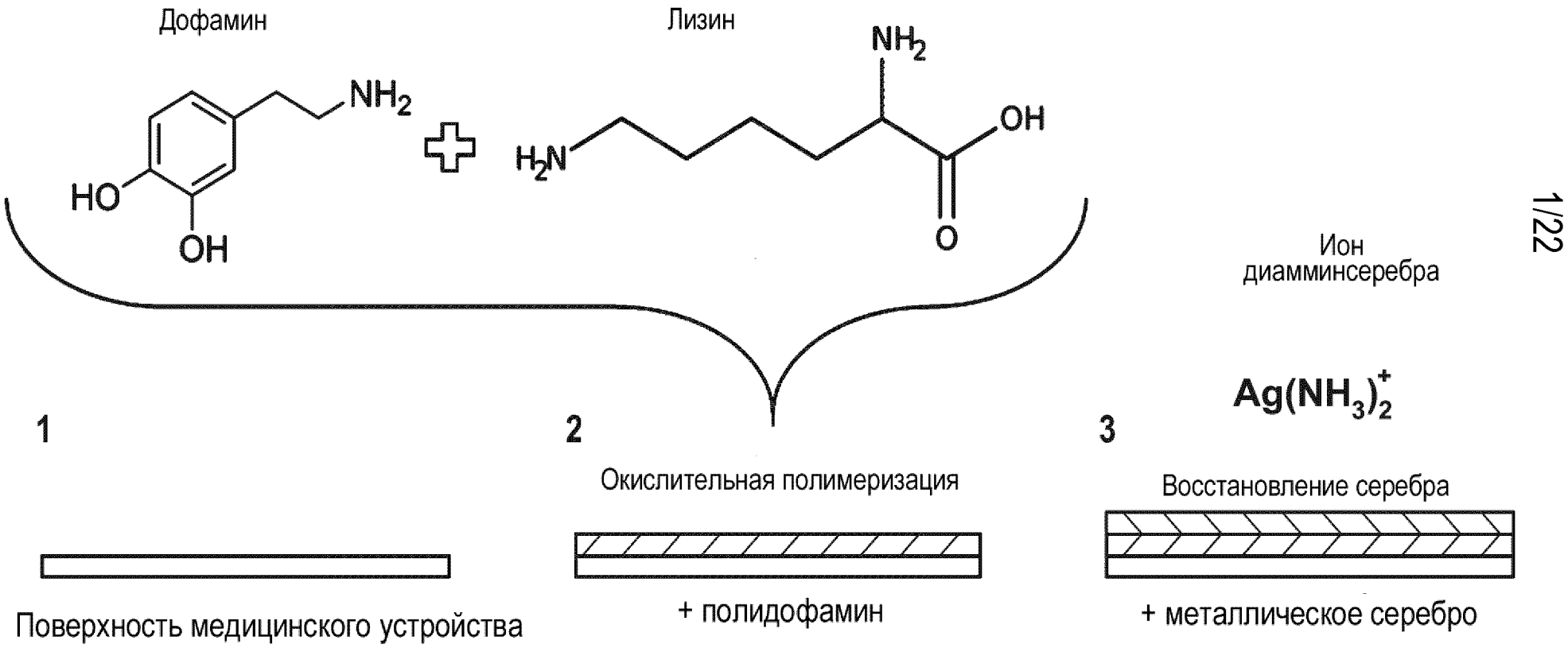
13. Устройство с покрытием по любому из пп. 2 или 4-12, или способ по любому из пп. 3-12, отличающиеся тем, что по меньшей мере часть поверхности устройства сформирована из полимера.

14. Устройство с покрытием по п. 13 или способ по п. 13, отличающиеся тем, что по меньшей мере часть поверхности устройства сформирована из силиконового полимера или полиуретана.

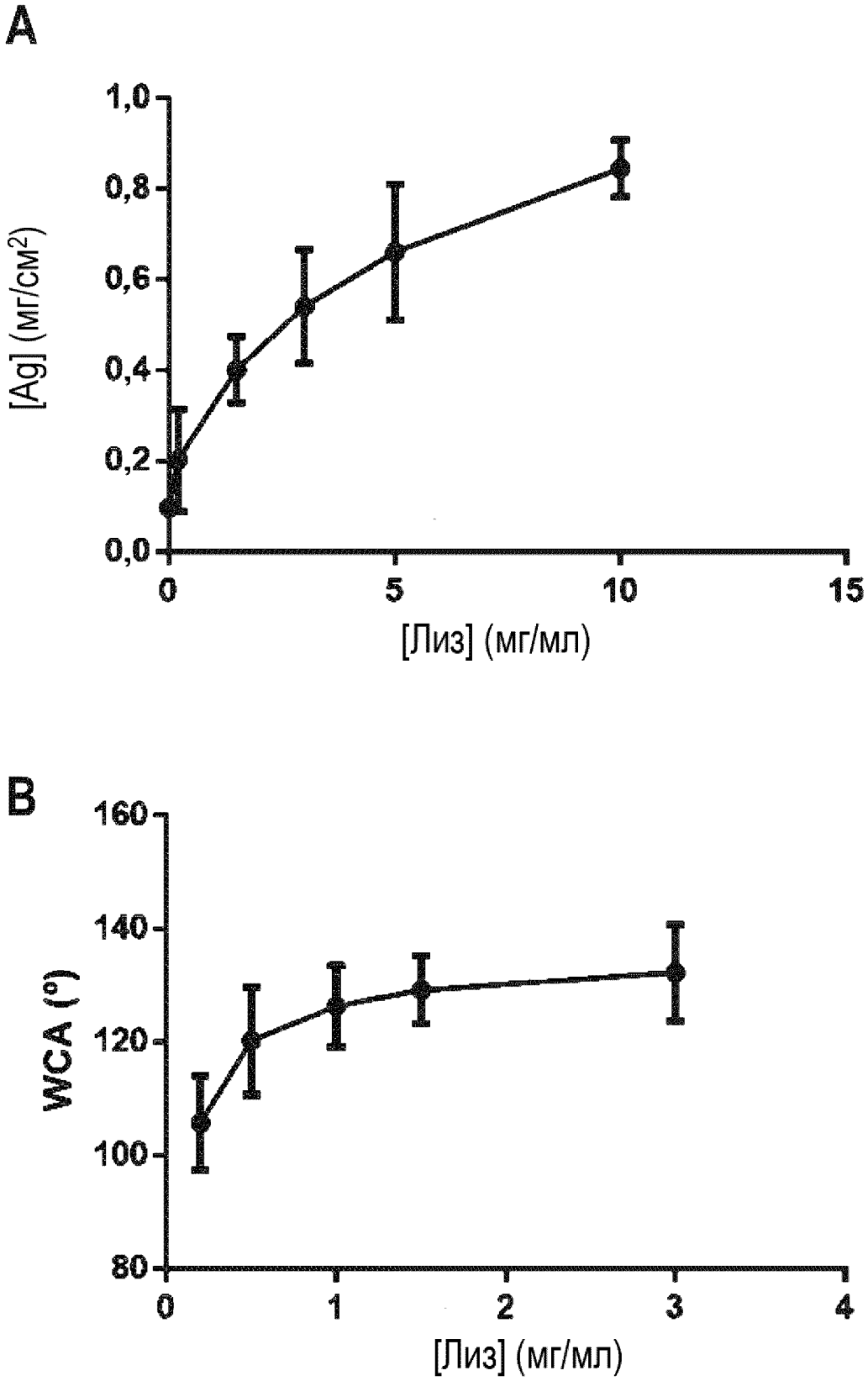
15. Устройство с покрытием, получаемое способом по любому из пп. 3-14.

По доверенности

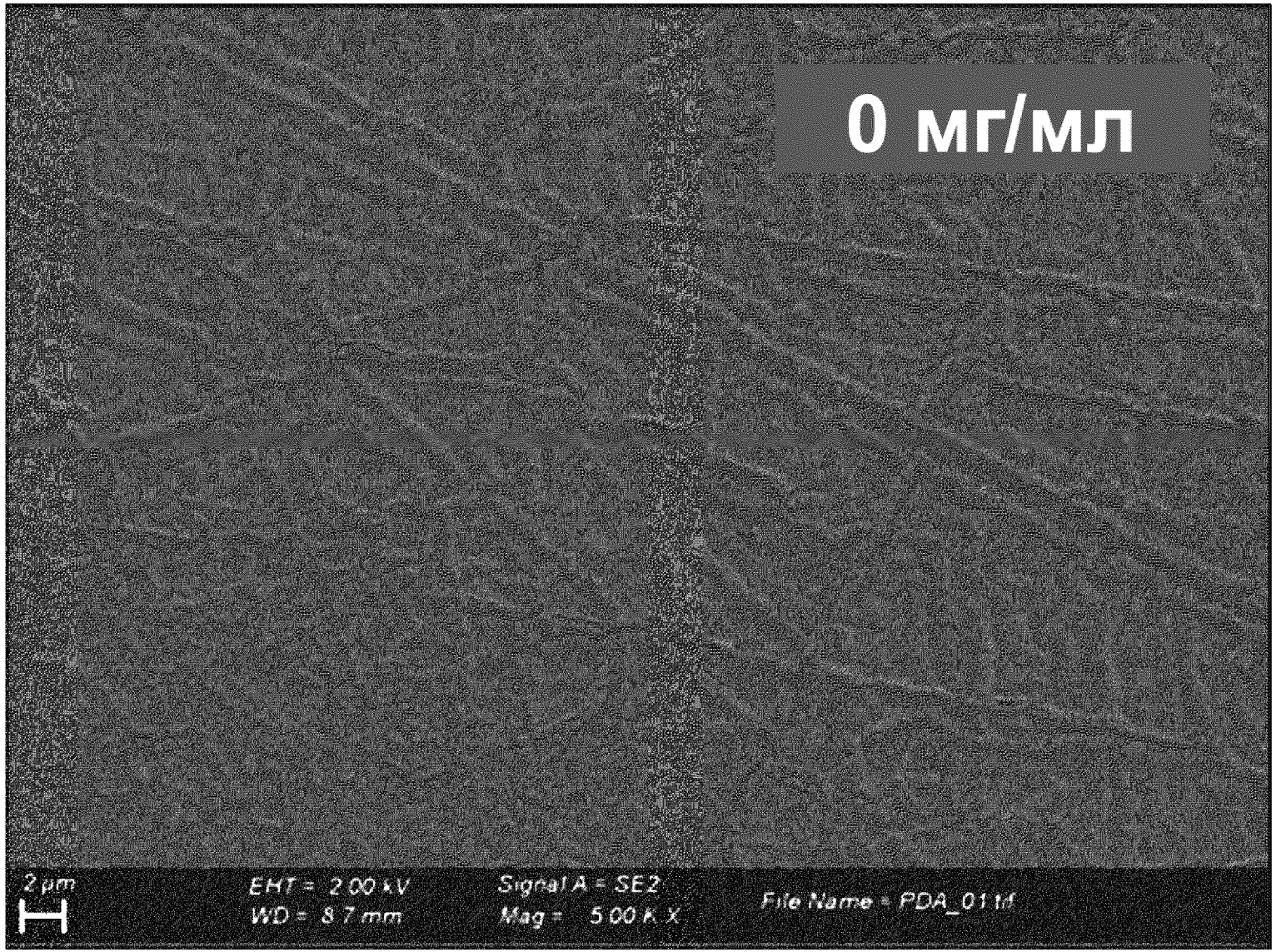
Фиг. 1

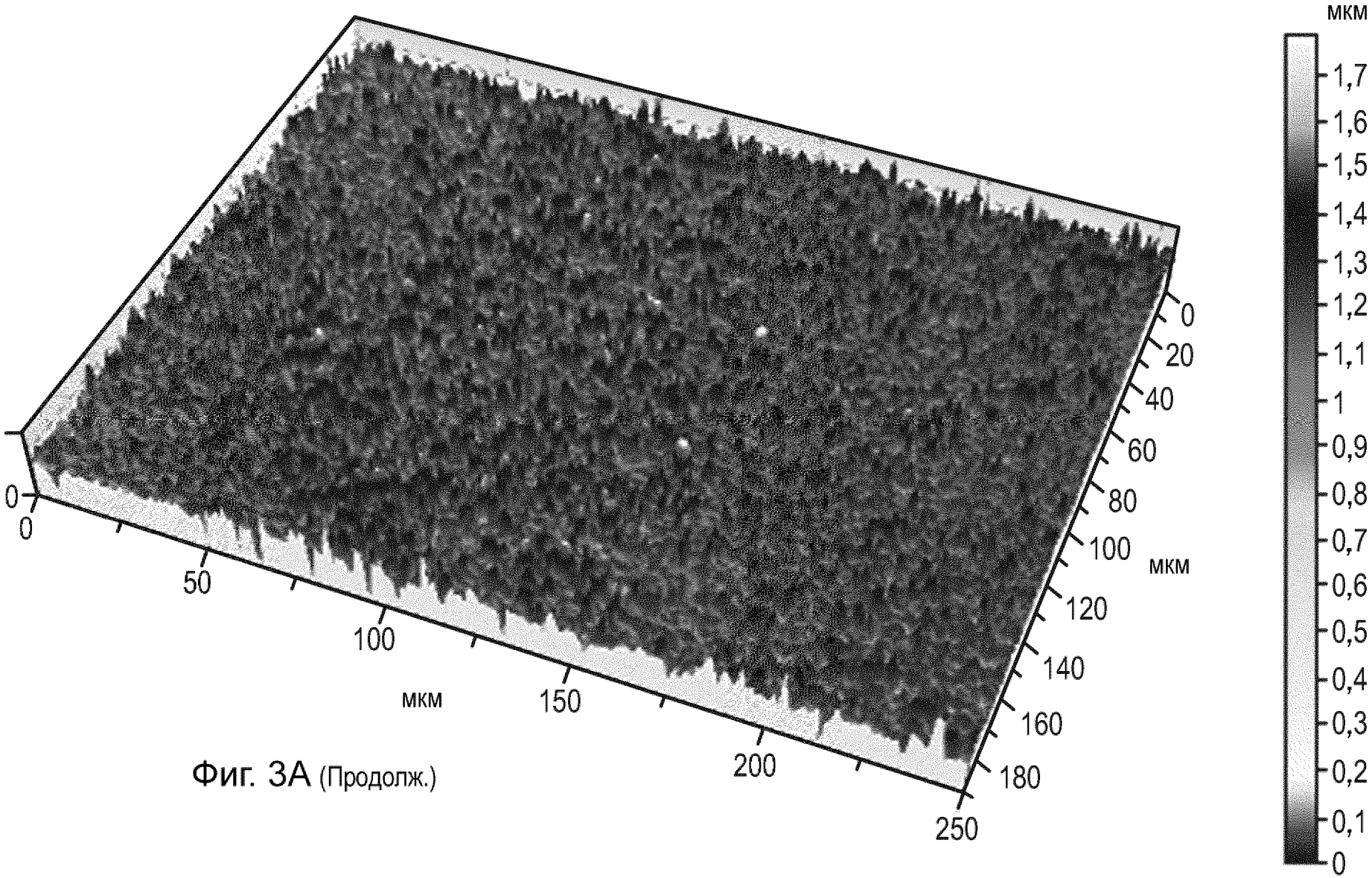

Дофамин
NH2
HO
OH
Лизин
NH2
OH
H2N
O
Ион
диамминсеребра
Ag(NH3)2+
1
2
3
Окислительная полимеризация
Восстановление серебра
Поверхность медицинского устройства
+ полидофамин
+ металлическое серебро

Фиг. 2


A
1,0
0,8
0,6
0,4
0,2
0,0
[Ag] (мг/см²)
0
5
10
15
[Лиз] (мг/мл)
B
160
140
120
100
80
WCA (°)
0
1
2
3
4
[Лиз] (мг/мл)

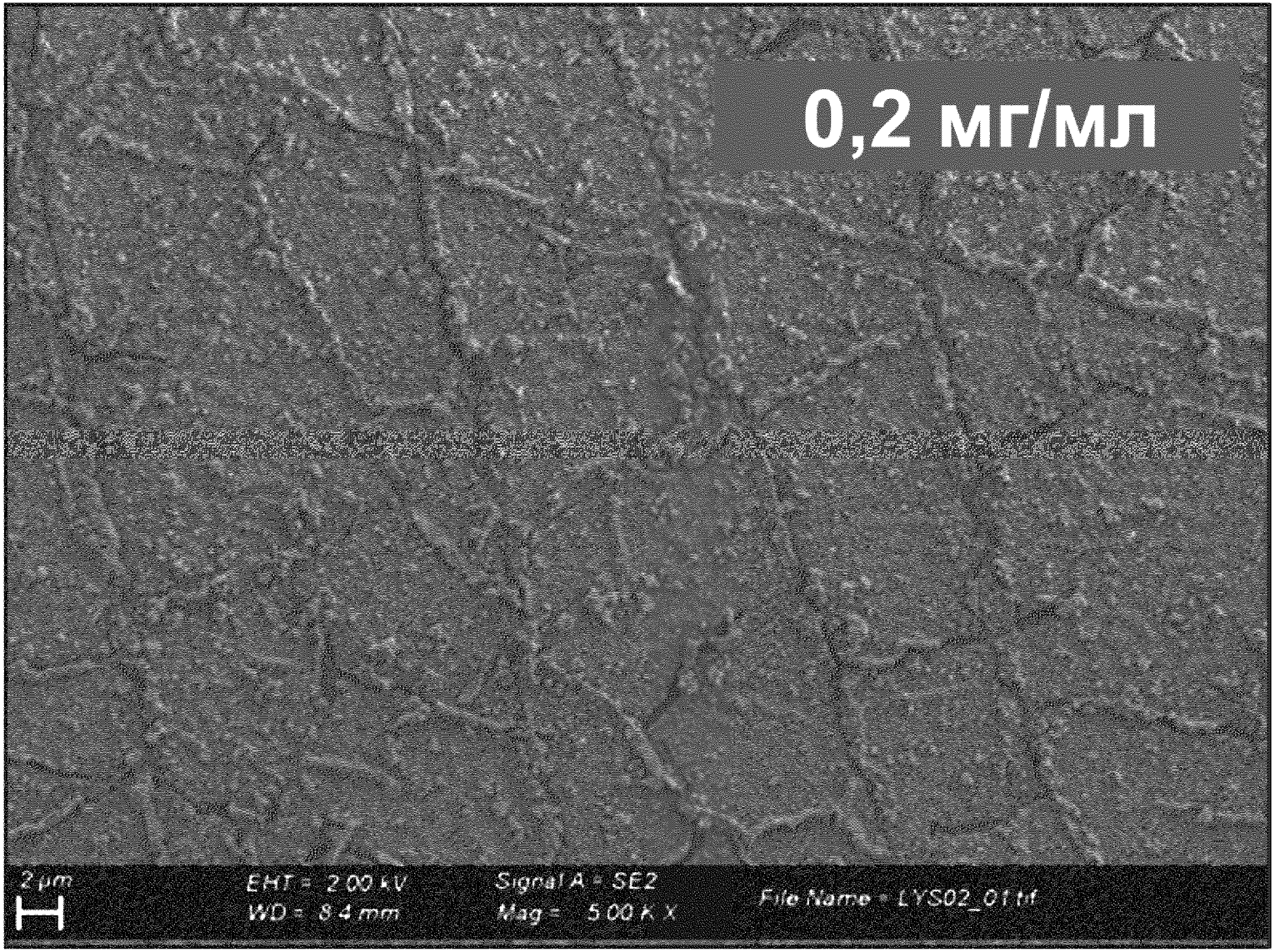
Фиг. 3А

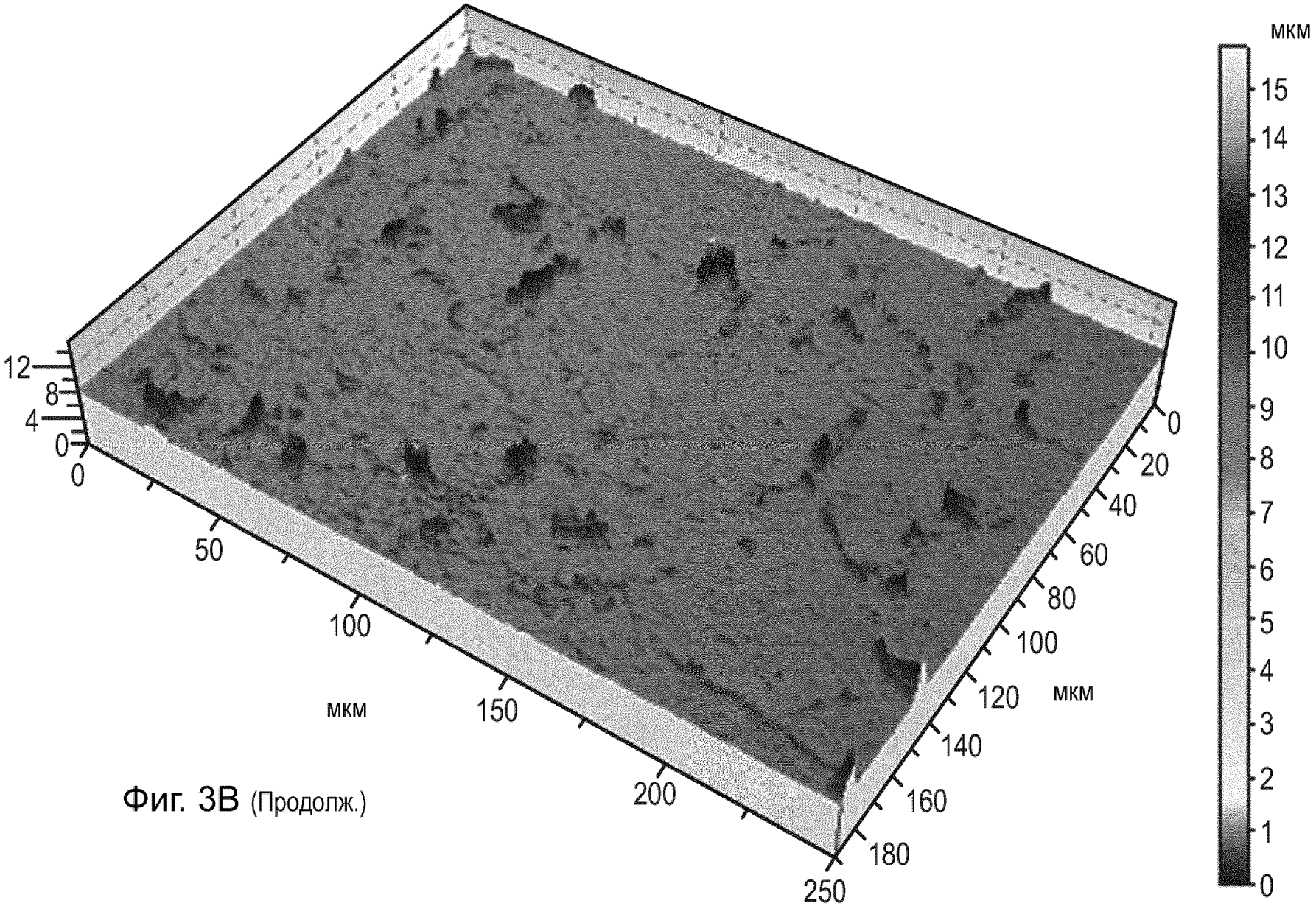

0 мг/мл
2 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 8.7 mm
Signal A = SE2
Mag = 5.00 K X
File Name = PDA_01.tif



Фиг. 3А (Продолж.)

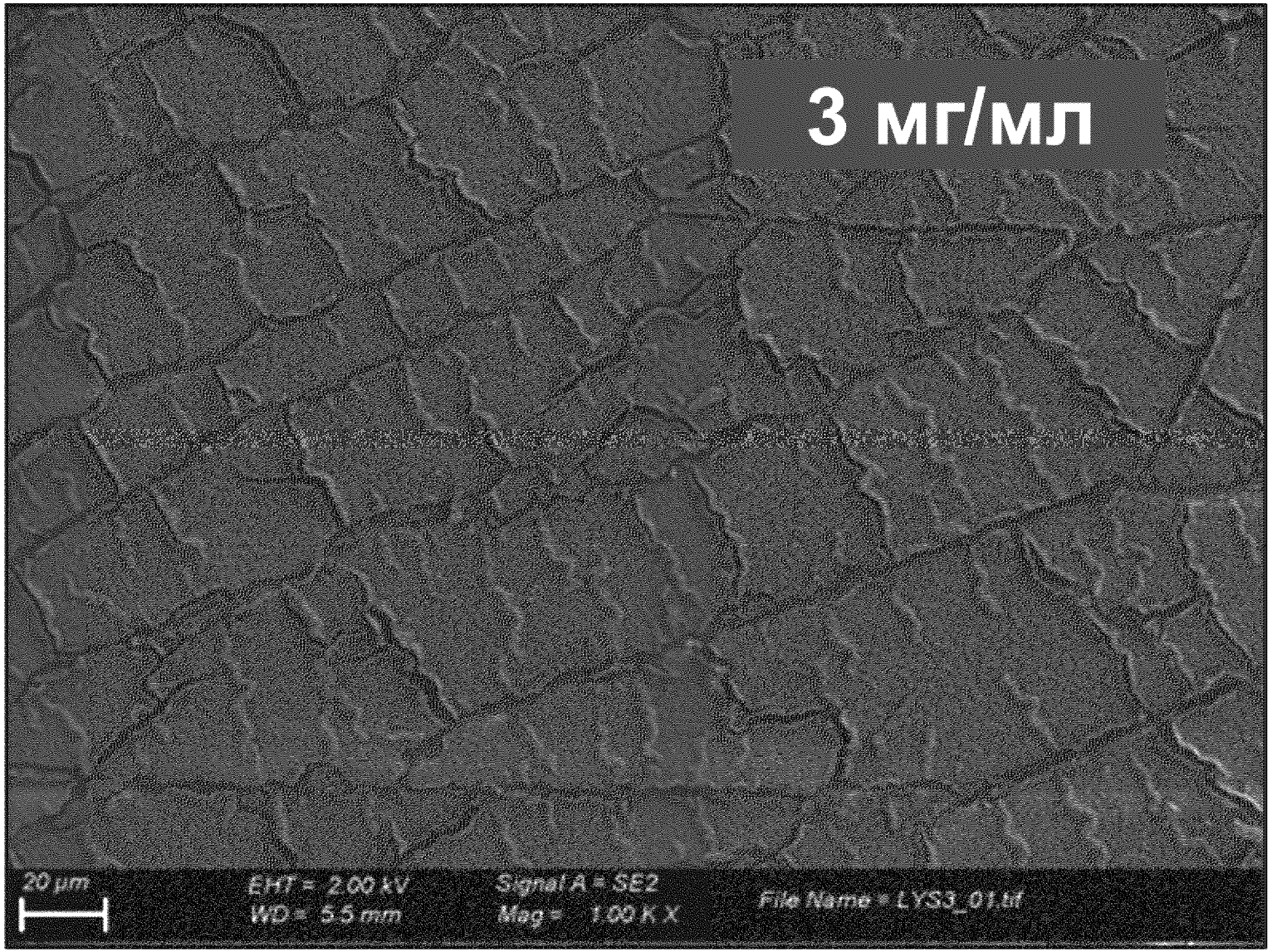
Фиг. 3B

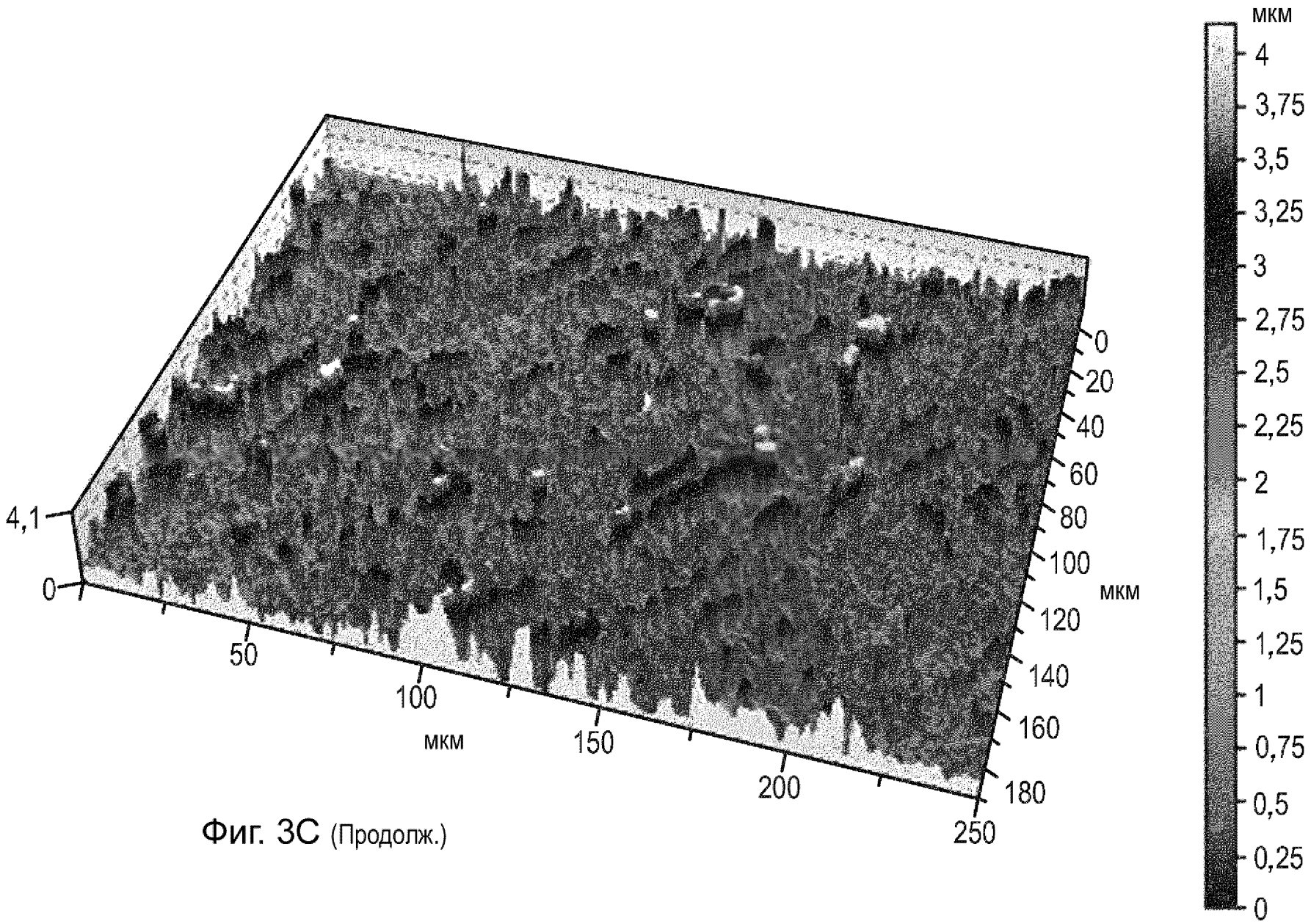

0,2 мг/мл
2 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 8.4 mm
Signal A = SE2
Mag = 5.00 K X
File Name = LYS02_01.tif



Фиг. 3B (Продолж.)

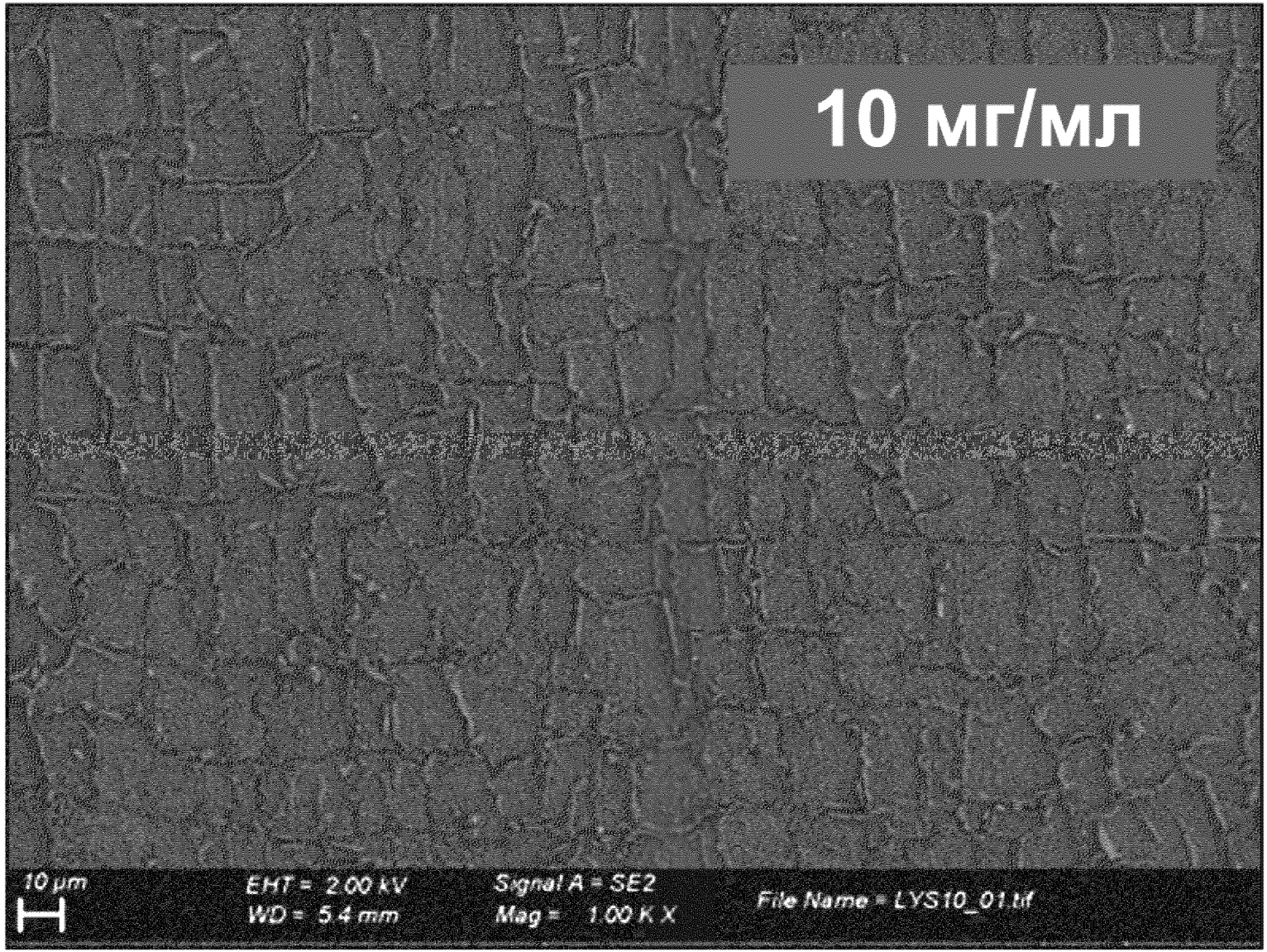
Фиг. 3C

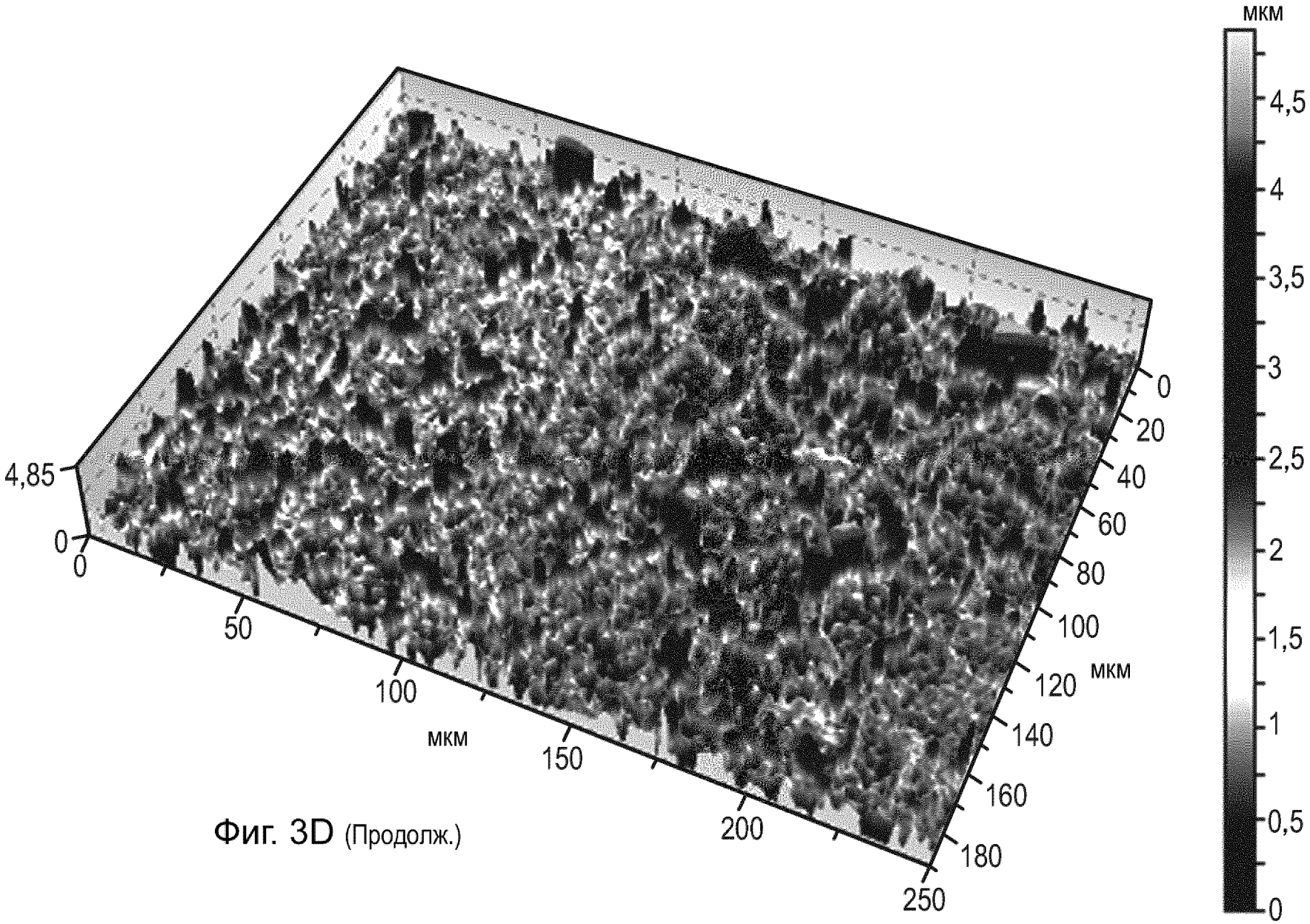

3 мг/мл
20 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 5.5 mm
Signal A = SE2
Mag = 1.00 K X
File Name = LYS3_01.tif



Фиг. 3C (Продолж.)

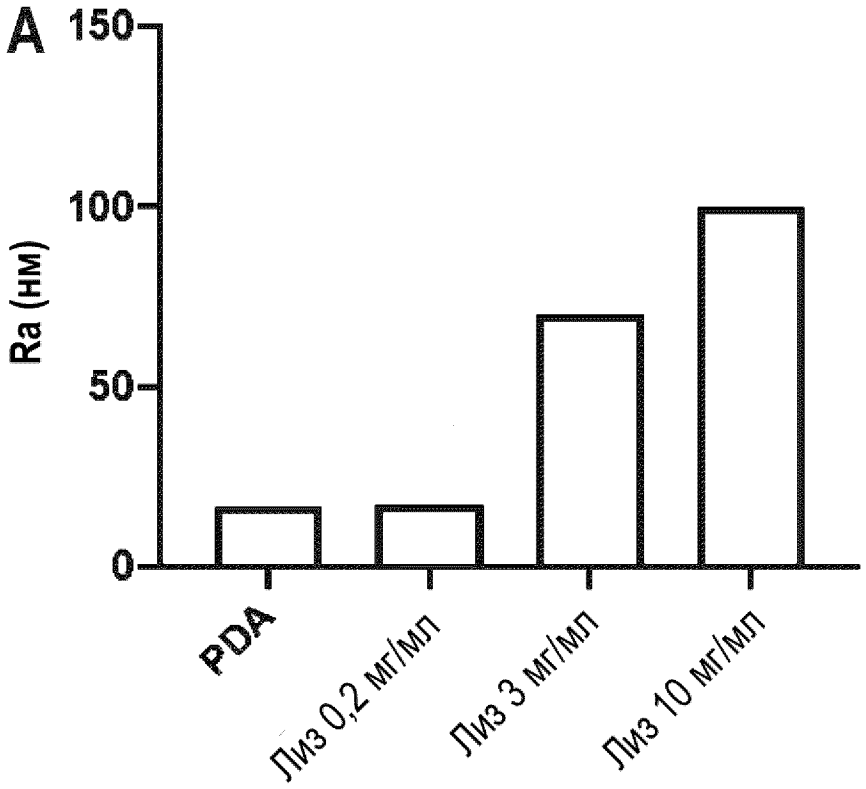
Фиг. 3D

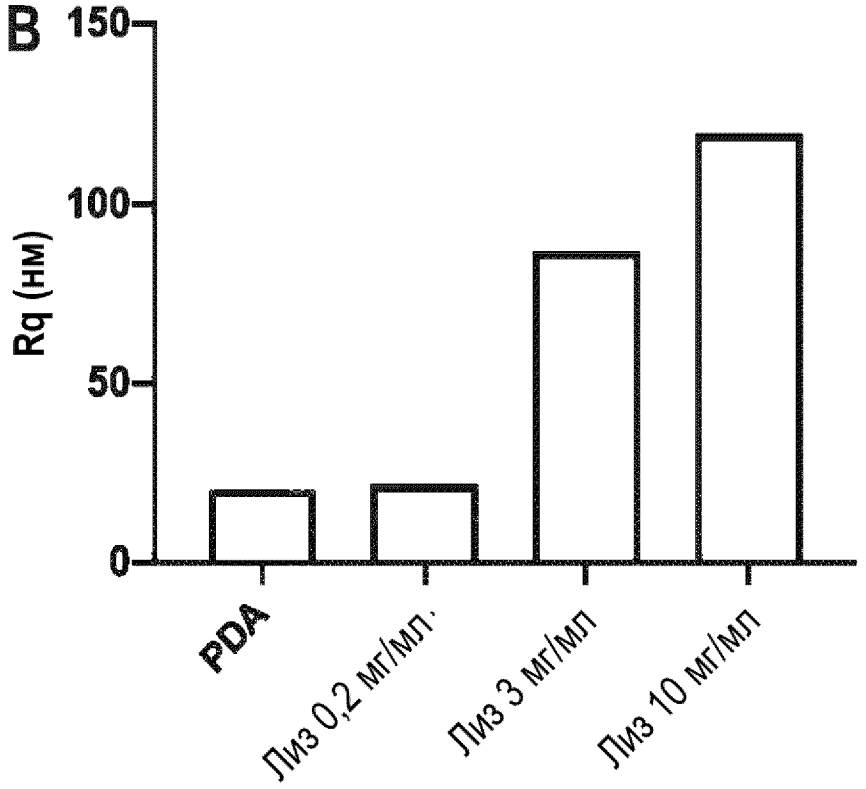

10 мг/мл
10 µm
EHT = 2.00 kV
WD = 5.4 mm
Signal A = SE2
Mag = 1.00 K X
File Name = LYS10_01.tif



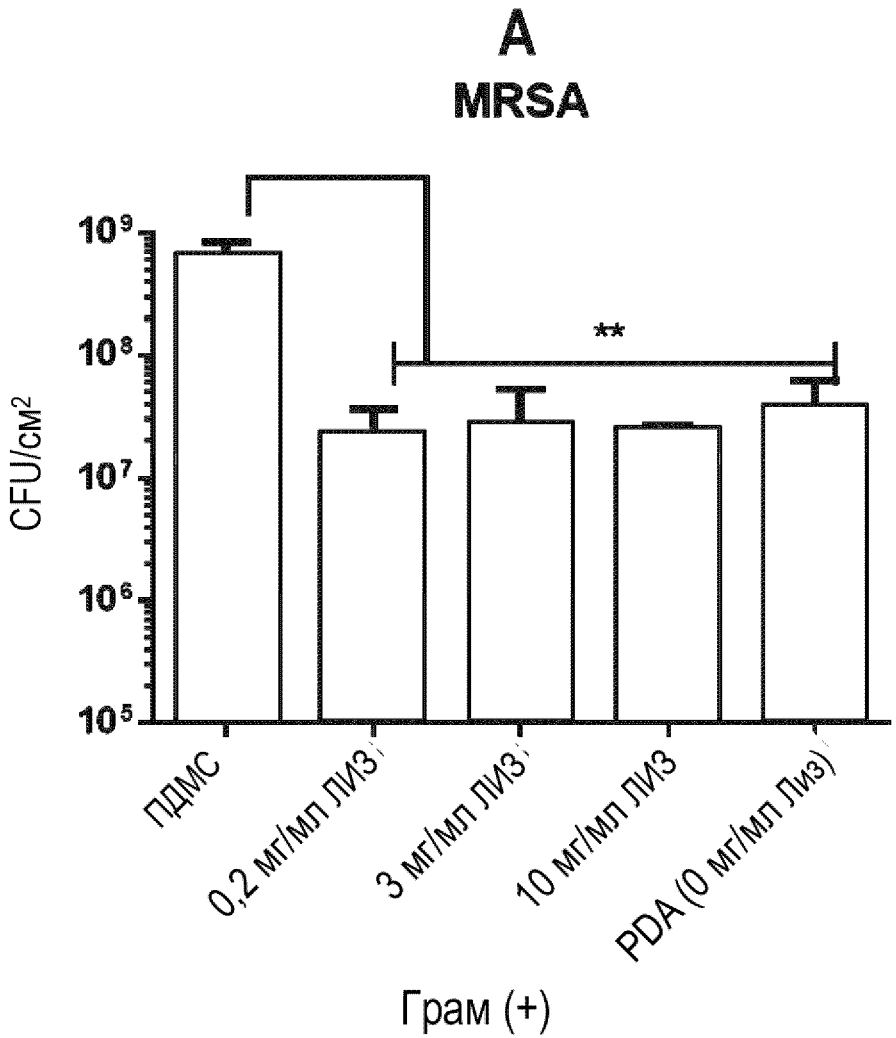
Фиг. 3D (Продолж.)

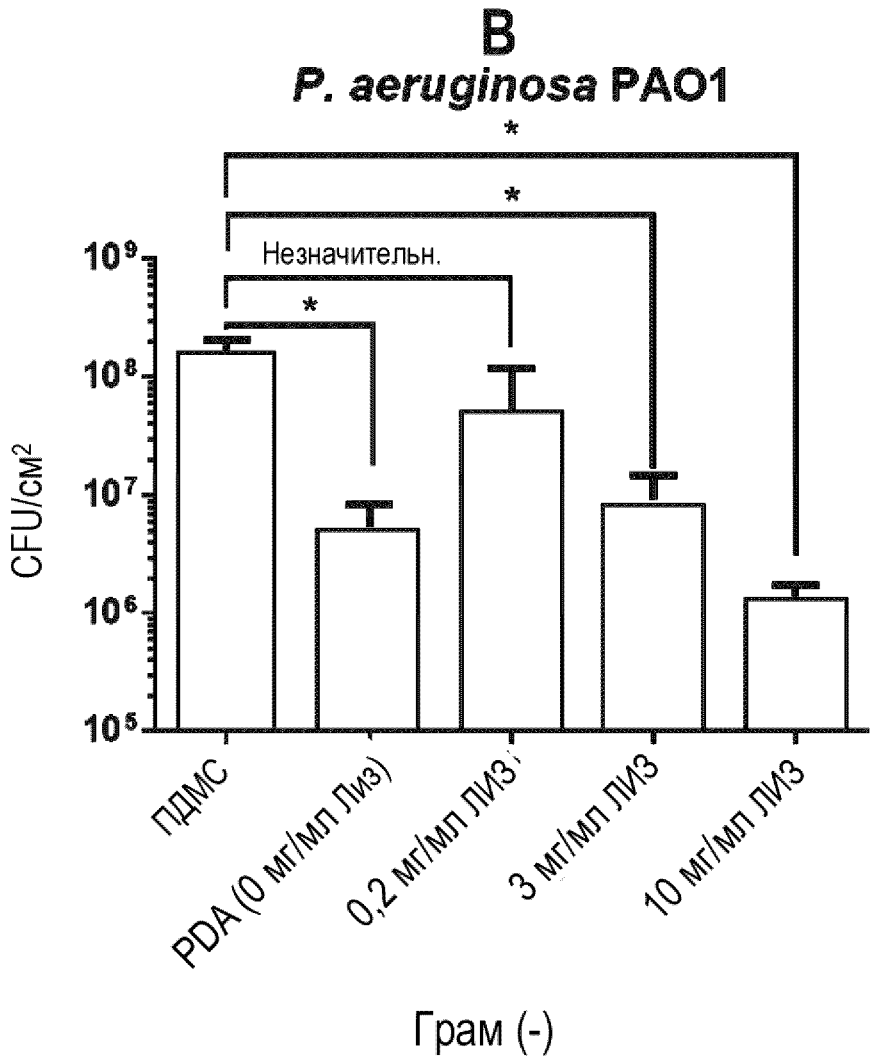
Фиг. 4


A
150
100
50
0
Ra (нм)
PDA
Лиз 0,2 мг/мл
Лиз 3 мг/мл
Лиз 10 мг/мл

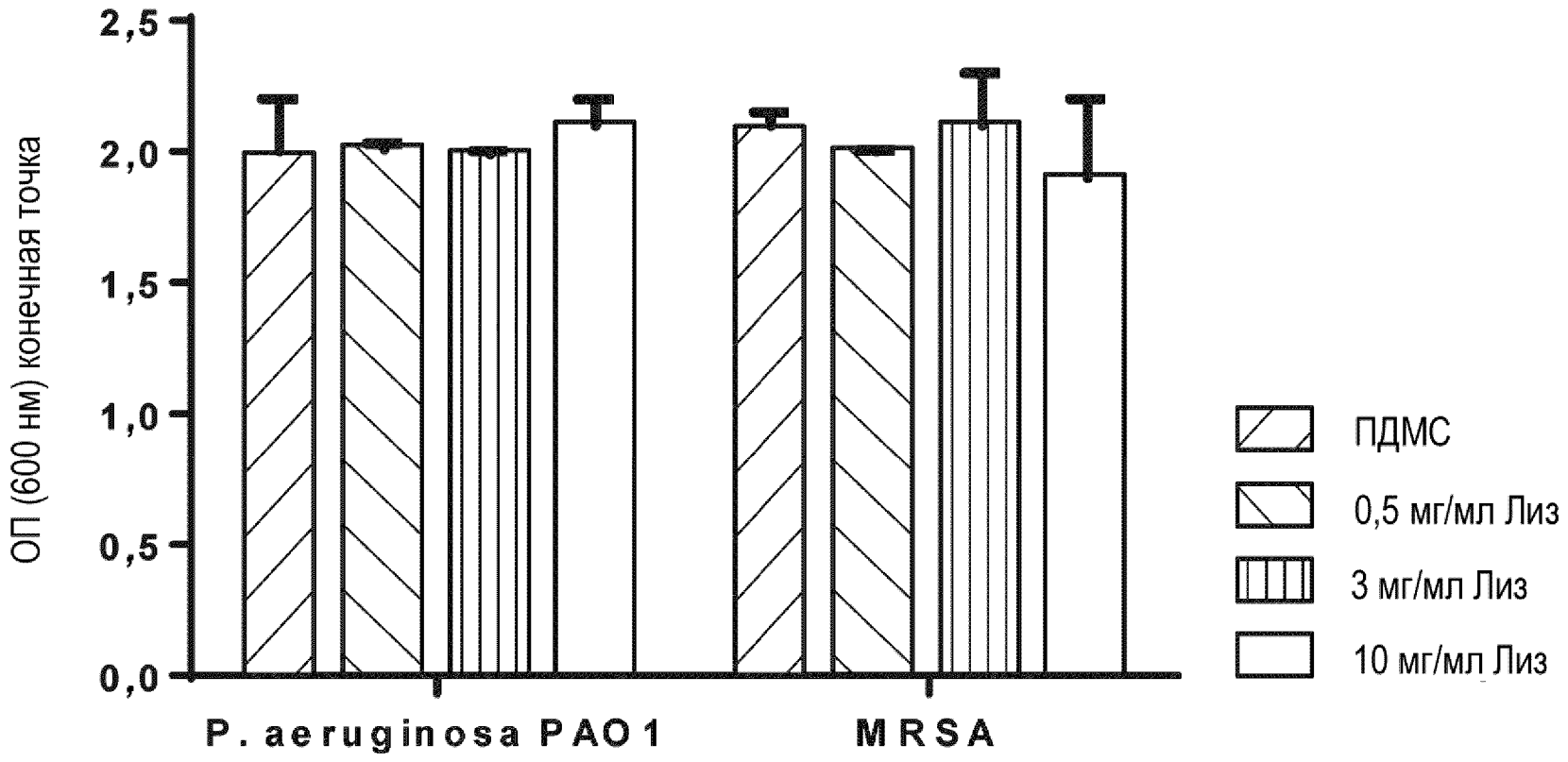

B
150
100
50
0
Rq (нм)
PDA
Лиз 0,2 мг/мл
Лиз 3 мг/мл
Лиз 10 мг/мл

Фиг. 5

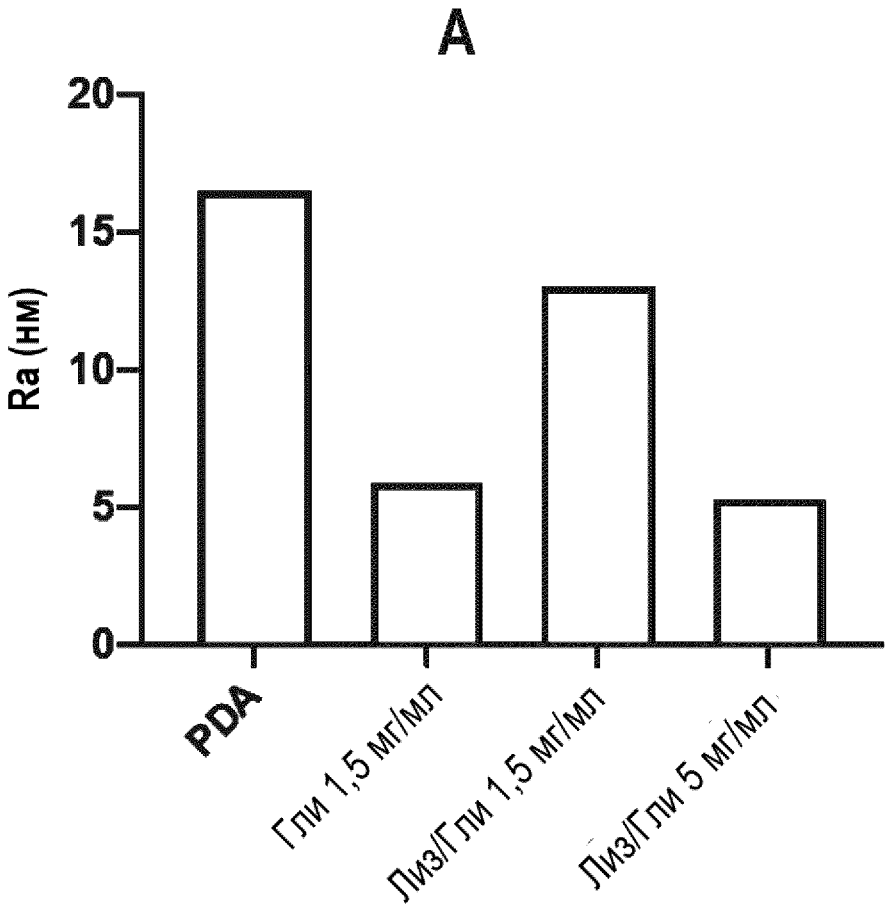

A
MRSA
CFU/см²
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
**
ПДМС
0,2 мг/мл ЛИЗ
3 мг/мл ЛИЗ
10 мг/мл ЛИЗ
PDA (0 мг/мл Лиз)
Грам (+)

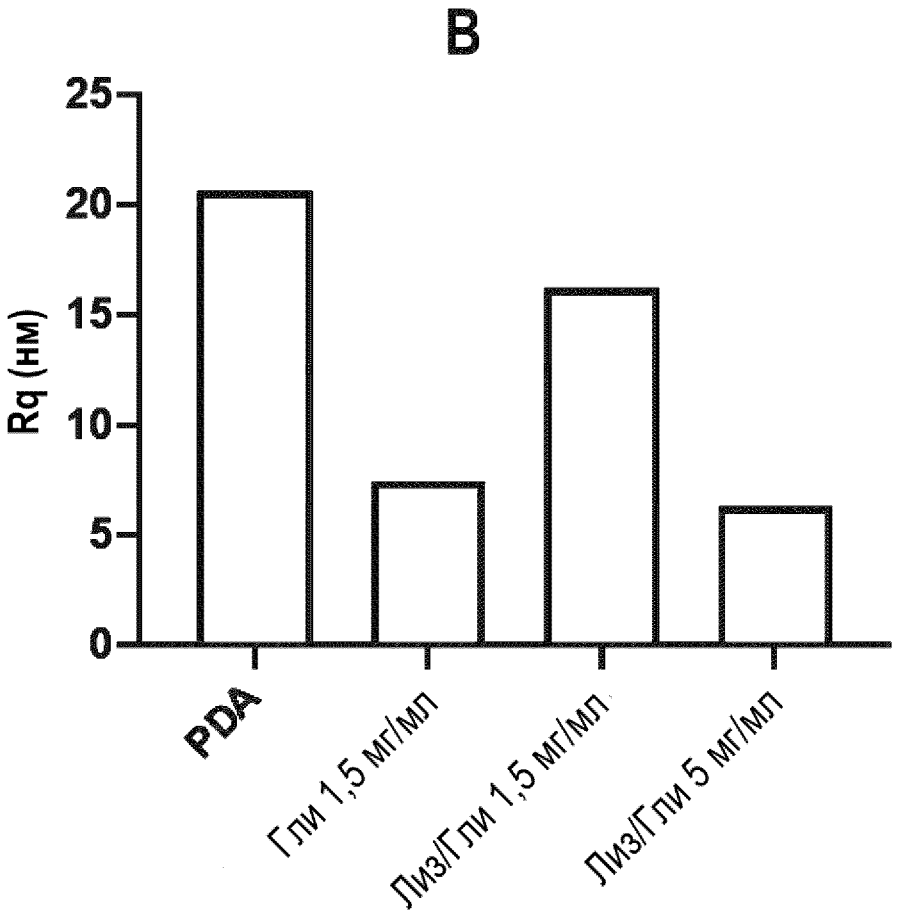

B
P. aeruginosa PAO1
CFU/см²
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
*
*
Незначительн.
*
ПДМС
PDA (0 мг/мл Лиз)
0,2 мг/мл ЛИЗ
3 мг/мл ЛИЗ
10 мг/мл ЛИЗ
Грам (-)

Фиг. 6

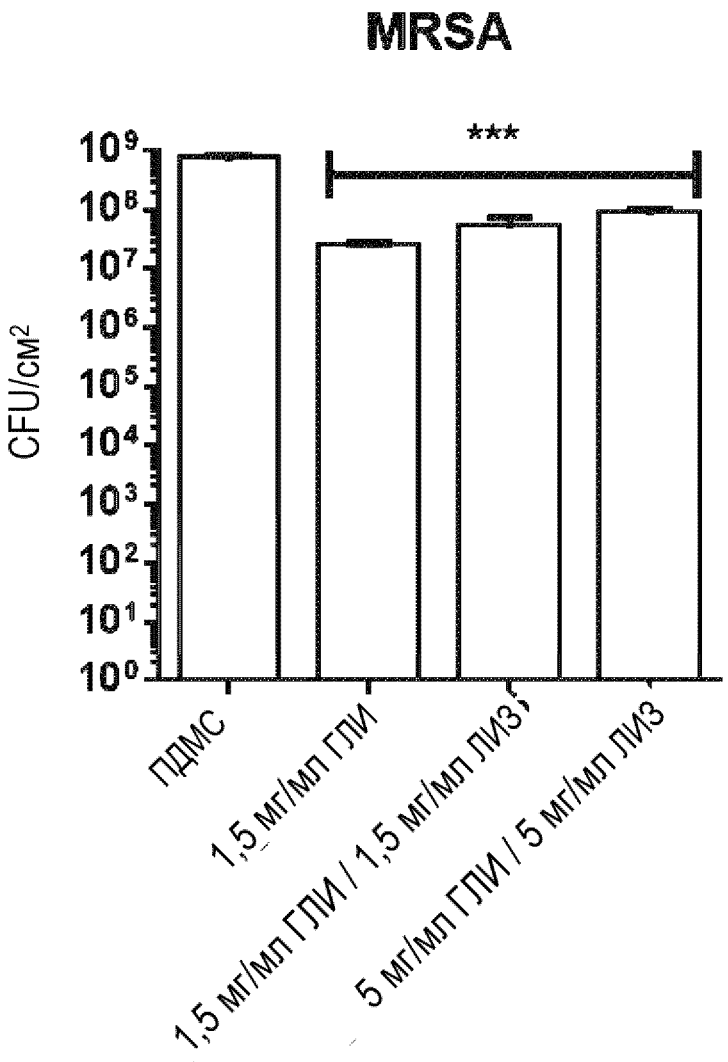

ОП (600 нм) конечная точка
2,5
2,0
1,5
1,0
0,5
0,0
P. aeruginosa PAO1
MRSA
ПДМС
0,5 мг/мл Лиз
3 мг/мл Лиз
10 мг/мл Лиз

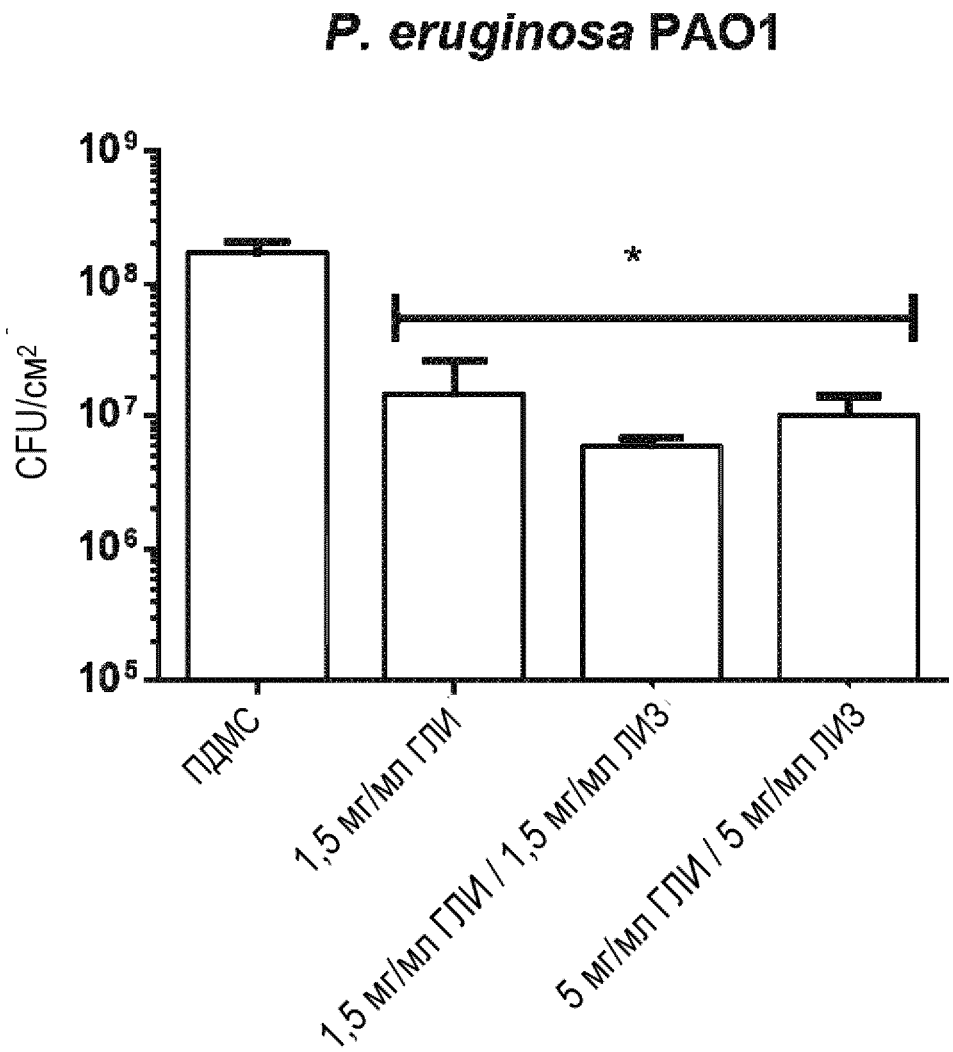
Фиг. 7


A
Ra (нм)
20
15
10
5
0
PDA
Гли 1,5 мг/мл
Лиз/Гли 1,5 мг/мл
Лиз/Гли 5 мг/мл

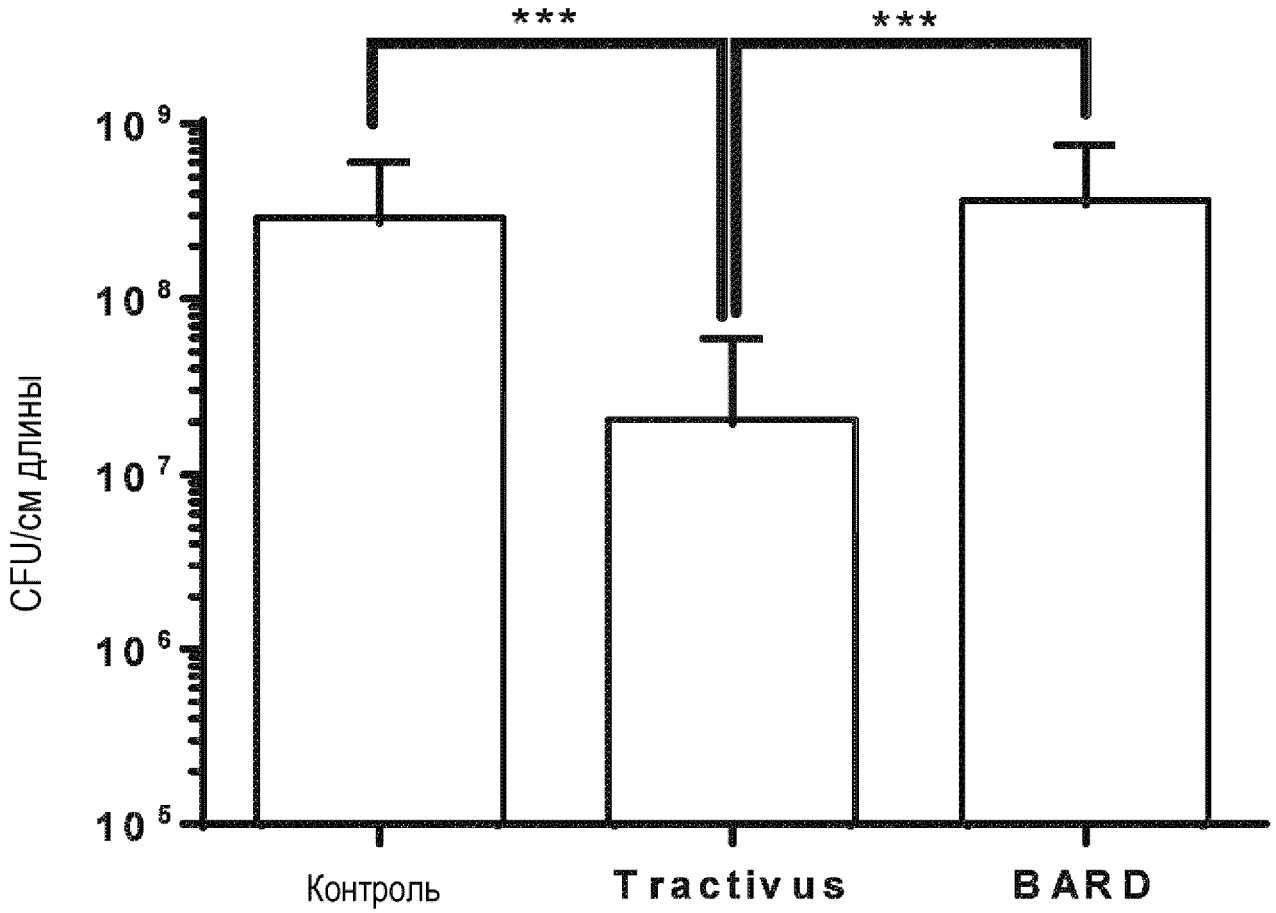

B
Rq (нм)
25
20
15
10
5
0
PDA
Гли 1,5 мг/мл
Лиз/Гли 1,5 мг/мл
Лиз/Гли 5 мг/мл

Фиг. 8

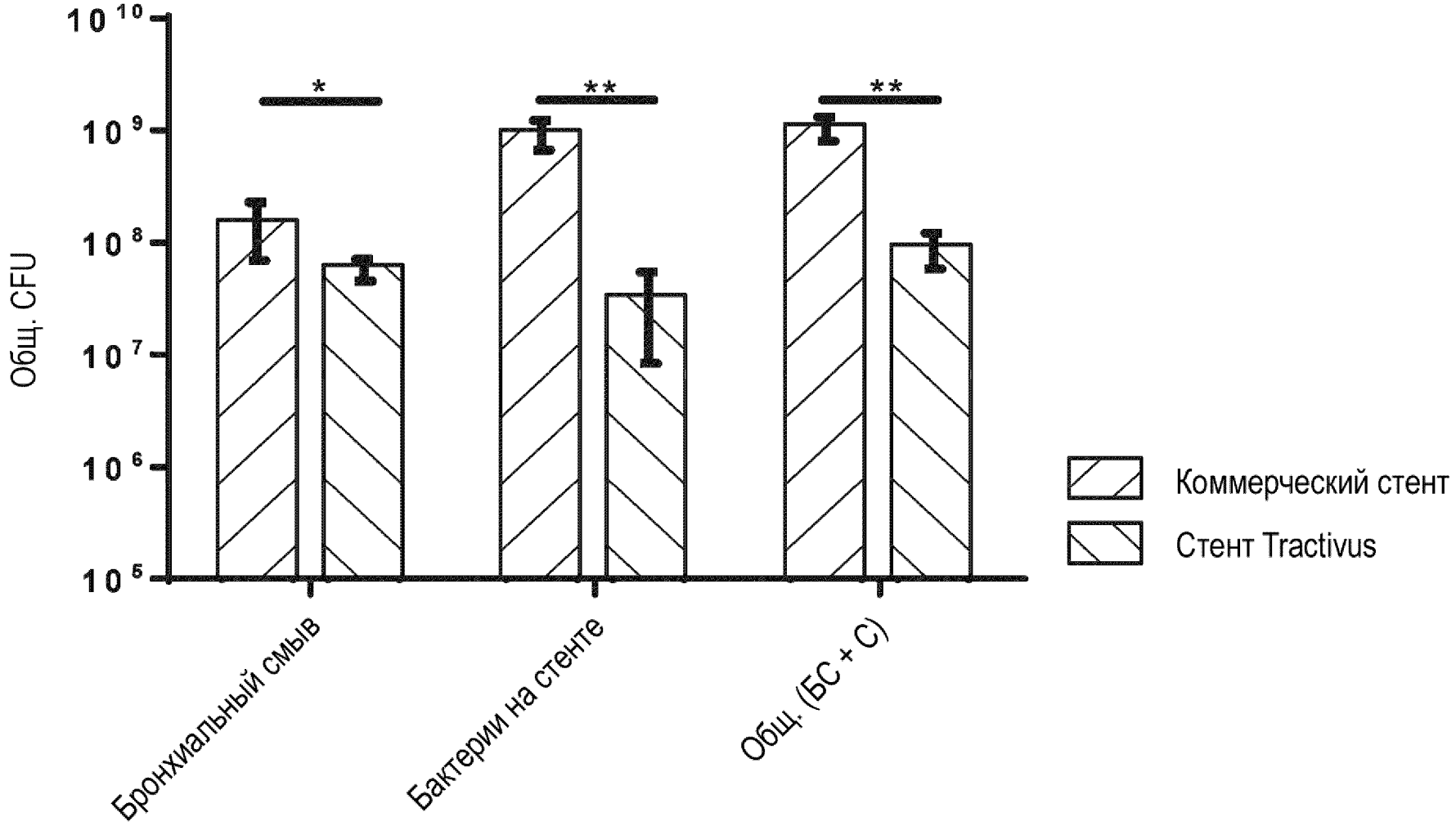

MRSA
***
CFU/см²
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
10⁴
10³
10²
10¹
10⁰
ПДМС
1,5 мг/мл ГЛИ
1,5 мг/мл ГЛИ / 1,5 мг/мл ЛИЗ
5 мг/мл ГЛИ / 5 мг/мл ЛИЗ


P. eruginosa PAO1
*
CFU/см²
10⁹
10⁸
10⁷
10⁶
10⁵
ПДМС
1,5 мг/мл ГЛИ
1,5 мг/мл ГЛИ / 1,5 мг/мл ЛИЗ
5 мг/мл ГЛИ / 5 мг/мл ЛИЗ

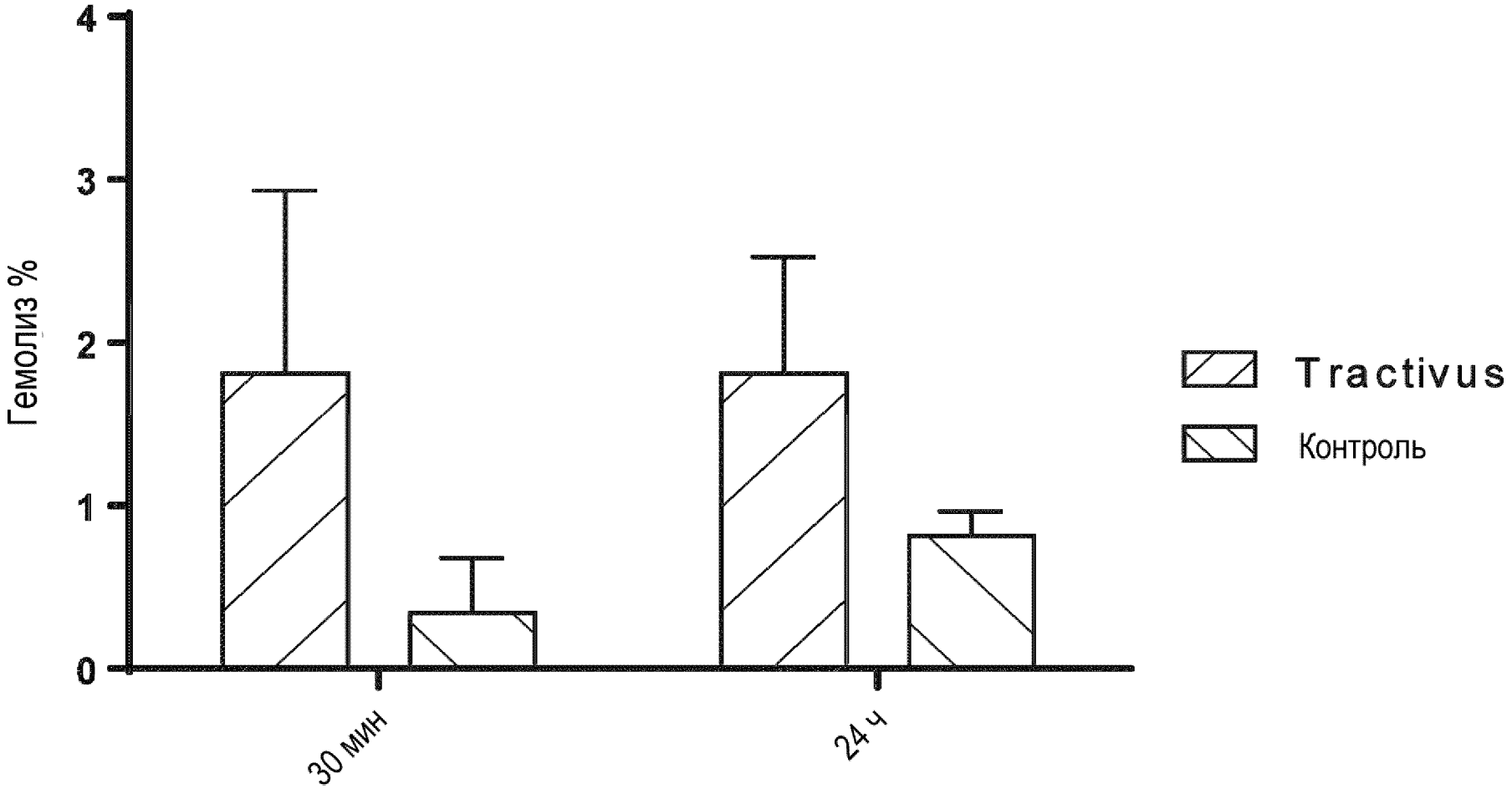
Фиг. 9

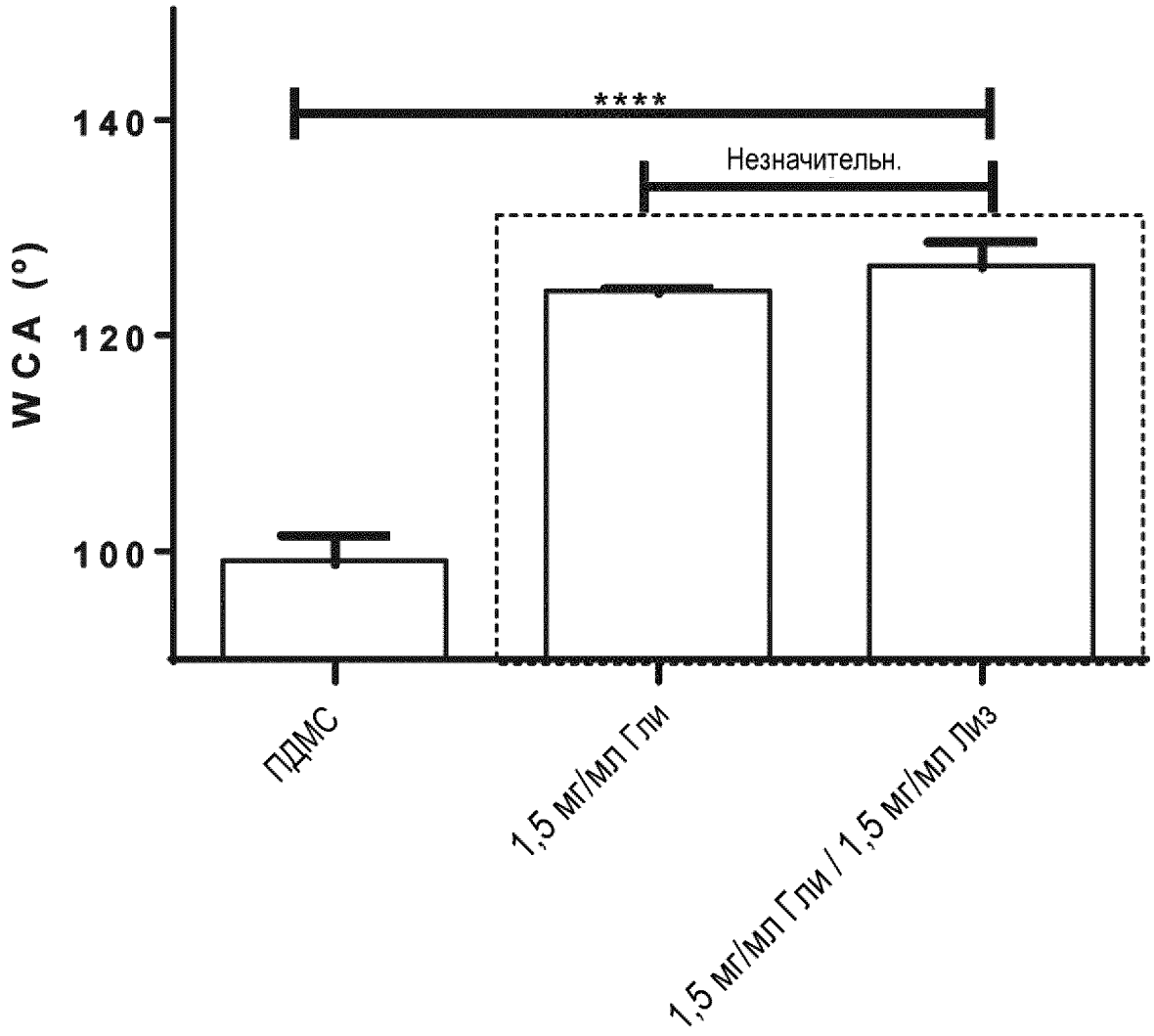


Фиг. 10


Общ. CFU
10 10
10 9
10 8
10 7
10 6
10 5
*
**
**
Бронхиальный смыв
Бактерии на стенте
Общ. (БС + С)
Коммерческий стент
Стент Tractivus

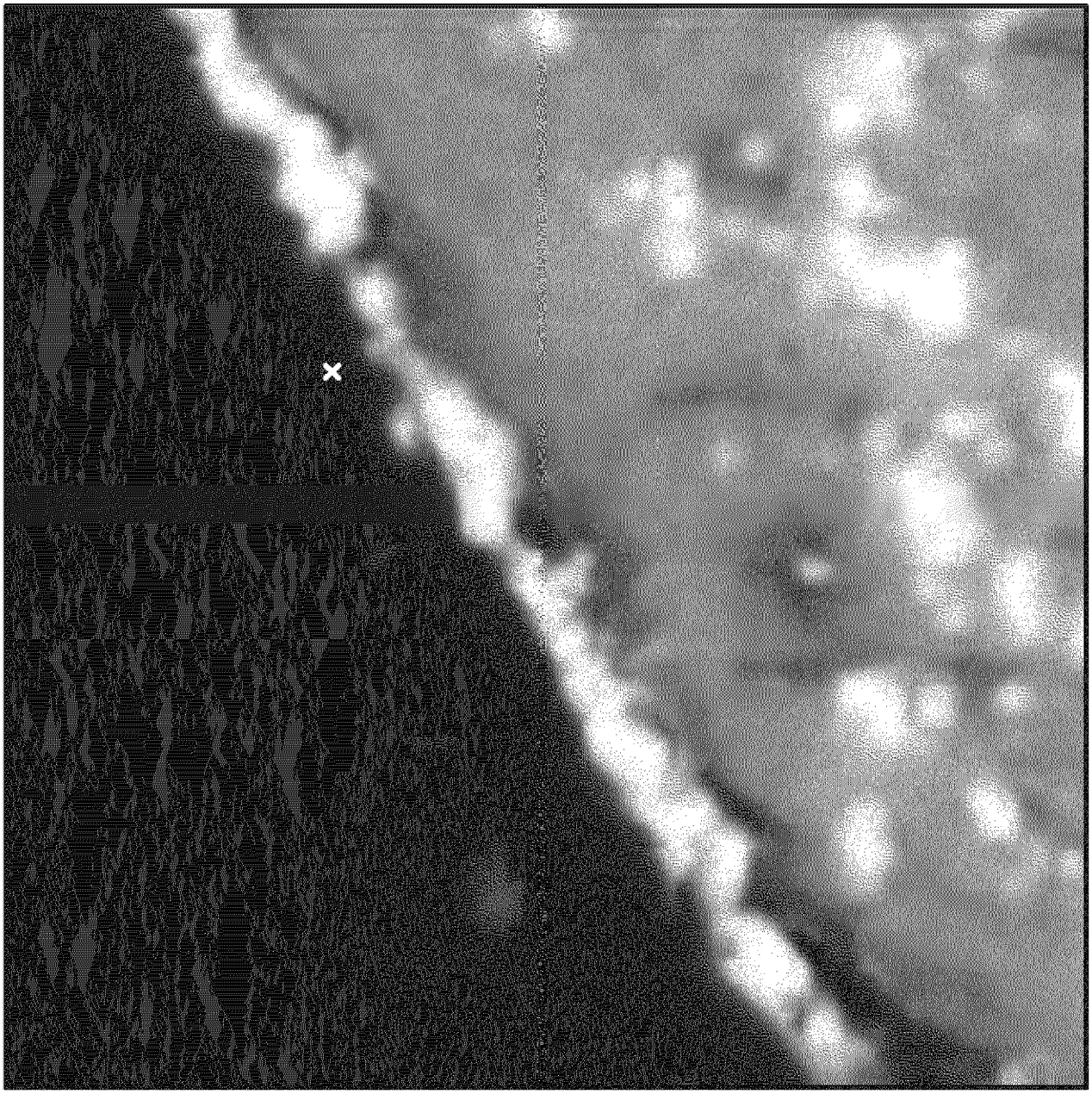
Фиг. 11



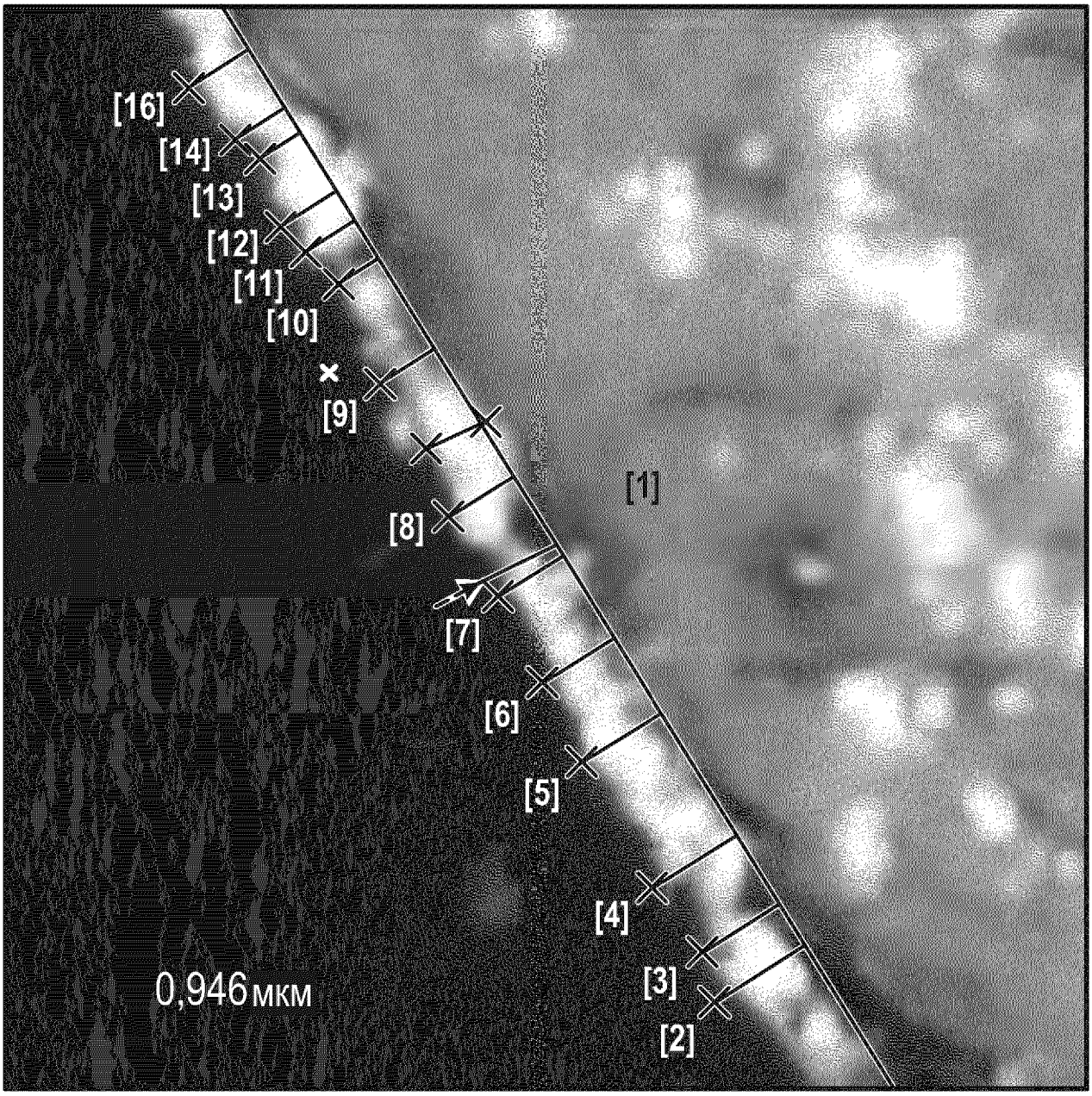

WCA (°)
140
120
100
****
Незначительн.
ПДМС
1,5 мг/мл Гли
1,5 мг/мл Гли / 1,5 мг/мл Лиз

Фиг. 12

Фиг. 13А

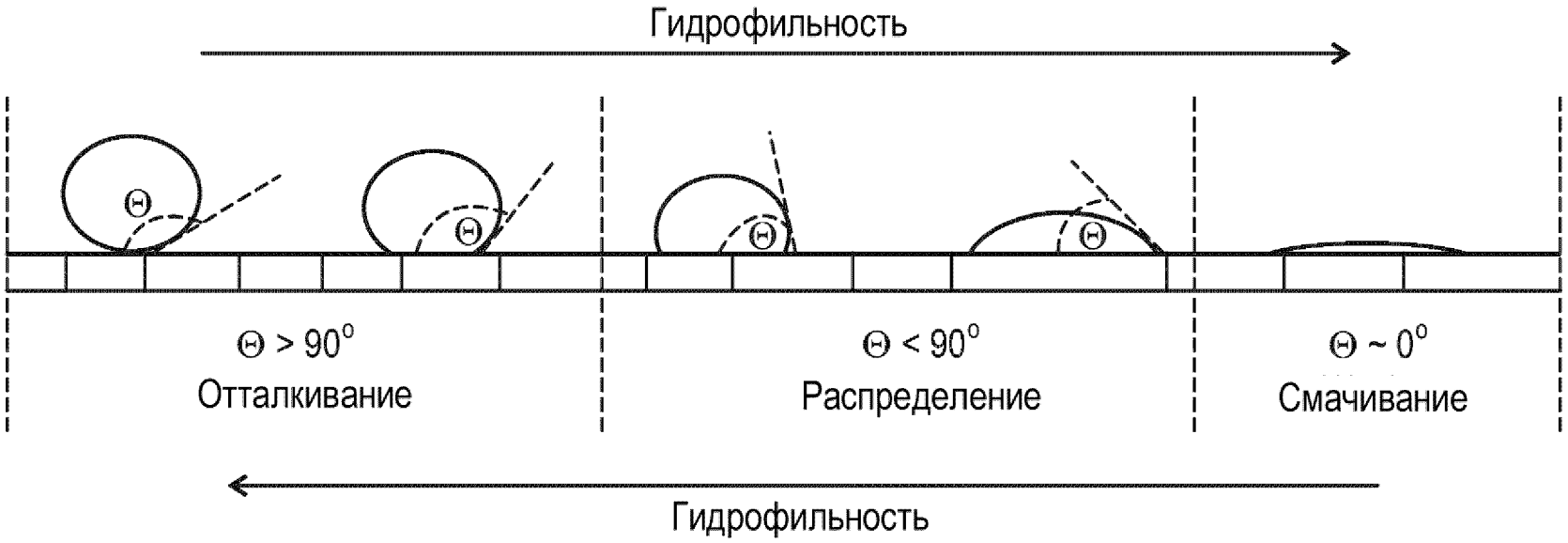


Фиг. 13B



[1] : 0,946 [мкм]	[2] : 1,524 [мкм]	[3] : 1,290 [мкм]	[4] : 1,444 [мкм]	[5] : 1,336 [мкм]
[6] : 1,210 [мкм]	[7] : 1,105 [мкм]	[8] : 1,108 [мкм]	[9] : 0,933 [мкм]	[10] : 0,671 [мкм]
[11] : 0,807 [мкм]	[12] : 0,929 [мкм]	[13] : 0,626 [мкм]	[14] : 0,834 [мкм]	[16] : 1,030 [мкм]

Фиг. 14


Гидрофильность
Θ
Θ
Θ
Θ
Θ > 90°
Отталкивание
Θ < 90°
Распределение
Θ ~ 0°
Смачивание
Гидрофильность