



H U 0 0 0 2 2 1 5 1 1 B 1

(19) Országkód

HU

MAGYAR
KÖZTÁRSASÁGMAGYAR
SZABADALMI
HIVATALSZABADALMI
LEÍRÁS

(11) Lajstromszám:

221 511 B1

(21) A bejelentés ügyszáma: P 96 01344

(22) A bejelentés napja: 1994. 11. 01.

(30) Elsőbbségi adatok:

08/154,490 1993. 11. 18. US

08/154,693 1993. 11. 18. US

08/154,694 1993. 11. 18. US

08/190,617 1994. 02. 02. US

(86) Nemzetközi bejelentési szám: PCT/CA 94/00604

(87) Nemzetközi közzétételi szám: WO 95/13704

(51) Int. Cl.⁷

A 01 N 59/16

A 61 L 2/16

C 23 C 14/14

(40) A közzététel napja: 1997. 05. 28.

(45) A megadás meghirdetésének dátuma a Szabadalmi
Közlönyben: 2002. 10. 28.

(72) Feltalálók:

Apte, Prasad Shrikrishna, St. Albert, Alberta (CA)

Burrell, Robert Edward, Sherwood Park, Alberta
(CA)Gill, Kashmir Singh, Sherwood Park, Alberta
(CA)McIntosh, Catherine Laurie, Sherwood Park,
Alberta (CA)

Morris, Larry Roy, Yarker, Ontario (CA)

Precht, Roderick John, Edmonton, Alberta (CA)

Sant, Sudhindra Bharat, Edmonton, Alberta (CA)

(73) Szabadalmas:

Nucryst Pharmaceuticals Corp., Fort
Saskatchewan, Alberta (CA)

(74) Képviselő:

Olchváry Gézáné, DANUBIA Szabadalmi és
Védjegy Iroda Kft., Budapest

(54)

Antimikrobiális fémet tartalmazó antimikrobiális
anyagok és eljárás előállításukra

KIVONAT

A találmány tárgya eljárás egy vagy több antimikrobiális hatású fémet tartalmazó antimikrobiális anyag kialakítására oly módon, hogy

– egy vagy több antimikrobiális hatású fémet tartalmazó kristályos anyagban atomos rendezetlenséget hoznak létre olyan körülmények között, amely korlátozza a diffúziót a rendezetlenség fenntartásához, az így létrehozott atomos rendezetlenséget tartalmazó kristályos anyag biztosítja legalább az egyik fém atomjainak, ionjainak, molekuláinak vagy halmazainak hosszan tartó felszabadulását alkoholos vagy vizes elektrolitban a

normál kristályállapotú anyaghoz viszonyított, megnövekedett mértékben, és

– besugározzák az anyagot egy alacsony lineáris energiaátvitelű sugárzással legalább az egyik fém lokális antimikrobiális hatáshoz szükséges koncentrációban való felszabadítására.

A találmány vonatkozik továbbá a találmány szerinti eljárással előállított antimikrobiális anyagokra is, amelyek felhasználhatók különböző gyógyszerkészítményekben vagy orvosi eszközök bevonataként.

A találmány mikrobaellenes anyagokra (fémbevonatok, fóliák és porok) és ezek kialakítására vonatkozik, amelyekkel a mikrobaellenes fémek nyújtott felszabadulása biztosítható, ha azok alkohollal vagy elektrolittal kerülnek érintkezésbe.

Az orvosi gyakorlatban a hatásos mikrobaellenes bevonatok iránti szükséglet igen nagy. Az orvosok és sebészek, akik az ortopéd csontszegektől, lemezektől és implantátumoktól kezdődően egészen a különböző sebkitöltő anyagokig és katéterekig terjedően használják a különböző orvosi eszközöket és berendezéseket, állandóan veszélyeztetve vannak a fertőzésekkel szemben. Az olcsó mikrobaellenes bevonatok ugyancsak felhasználásra kerülnek az általános egészségügyi és személyi higiénias termékekkel kapcsolatban, valamint a biológiai/biotechnikai laboratóriumi berendezések esetén. Az „orvosi eszköz” kifejezés a találmány értelmében minden ilyen célra alkalmas terméket magában foglal.

A különböző fémionok, így például Ag, Au, Pt, Pd, Ir (azaz a nemesfémek), továbbá Cu, Sn, Sb, Bi és Zn mikrobaellenes hatása ismert (Morton H. E., *Pseudomonas in Disinfection, Sterilization, S. S. Block, Lea és Febiger, 1977* és Grier, N. *Silver and Its Compounds in Disinfection, Sterilization and Preservation, S. S. Block, Lea és Febiger, 1977*). A mikrobaellenes tulajdonságú fémionok közül talán az ezüst a legismertebb az alacsony koncentrációban is a szokásosnál jobb bioaktivitásának köszönhetően. Ezt a jelenséget nevezzük oligodinamikus hatásnak. A modern orvosi gyakorlatban mind szervetlen, mind szerves ezüst-sókat alkalmaznak a mikrobás fertőzések megelőzésére és kezelésére. Míg ezek a vegyületek oldható sók formájában hatásosak, nem biztosítanak hosszan tartó védelmet a szabad ezüstionok eltávolítása vagy komplexálása következtében fellépő veszteségek miatt. Ezeket gyakori intervallumokban ismételt alkalmazni kell, hogy ezt a problémát legyőzzék. Az ismételt alkalmazás nem mindig praktikus, különösen ha beépített vagy implantált orvosi eszközökről van szó.

Kísérletek történtek az ezüstionok felszabadulásának lassítására a kezelés során ezüsttartalmú komplex kialakításával, amelyek oldhatósága alacsonyabb mértékű. Így például az US 2 785 153 számú szabadalmi leírásban ilyen célra alkalmas kolloid ezüstproteint ismertetnek. Az ilyen vegyületeket általában krémek formájában alakítják ki. Ezek a vegyületek nem kerültek széleskörű alkalmazásra orvosi területen a korlátozott hatásosságuk miatt. Az ezüstion felszabadulási sebessége igen alacsony. Továbbá, az ilyen vegyületekből kialakított bevonatokat szintén korlátozott mértékben alkalmazzák adhéziós, dörzsállósági és élettartam problémák miatt.

A fémbevonatok alkalmazását szintén javasolták mikrobaellenes célokra [Deitch és munkatársai, *Anti-microbial Agents and Chemotherapy* 23(3), 1983, 356–359 és Mackeen és munkatársai, *Anti-microbial Agents and Chemotherapy*, 31(1), 1987, 93–99]. Azonban általában elismerik, hogy ezek a bevonatok önmagában nem biztosítják a kívánt hatásosságot, mivel

az ezüstionok diffúziója a fémes felületről elhanyagolható.

Fémbevonatot állít elő a Spire Corporation amerikai cég SPI-ARGENT márkanéven. Ezt a bevonatot ionsugárral elősegített kicsapással (ion-beam assisted deposition, IBAD) alakítják ki. A fertőzéssel szemben ellenálló bevonatról azt állítják, hogy vizes oldatokban nem kilúgozható, ezt gátlási zóna vizsgálatokkal demonstrálják, és így erősítik azt a hitet, hogy a fémbevonatok esetén nem szabadul fel ezüstion mikrobaellenes (antimikrobiális) mennyiségben.

Azon az alapon, hogy a fémbevonatok nem biztosítják a szükséges mikrobaellenes hatásosságot, kutatók új aktivációs eljárásokkal próbálkoztak. Az egyik ilyen eljárásnál elektromosan aktiválják a fémbevonat implantátumokat (Marino és munkatársai, *Journal of Biological Physics*, 12, 1984, 93–98). A gyakorlatban a fémbevonat elektromos stimulációja nem mindig megoldható, különösen mozgó betegek esetében. Ezen probléma leküzdésére fejlesztették ki az in situ elektromos áramot galván hatás alapján. Különböző fémekből sávokat vagy rétegeket visznek fel az eszközre vékony filmréteg formájában. A galván cella akkor alakul ki, ha a két fémet egymással kontaktusba hozva egy elektromosan vezető folyadékba helyezik. Az egyik fémréteg az anód, amelyik az elektrolitba beoldódik. A másik fém a katód, és ez vezérli az elektrokémiai cellát. Így például ha a rézből és ezüsből váltakozó rétegeket alakítunk, a réz lesz az anód, amelyből a Cu^+ ionok jutnak az elektrolitba. A nemesebb fém, ebben az esetben az Ag lesz a katód, amely nem ionizálódik és nem kerül oldatba eléggé nagy mennyiségben. Ilyen jellegű eszközök ismertetnek például az US 4 886 505 számú szabadalmi leírásban. A szabadalmi leírás szerint két vagy több különböző fémből porlasztott bevonatokat alakítanak ki, a fémek egyikéhez egy kapcsolódó van rögzítve, amely ha zárt állapotban van, fémion felszabadulás megvége.

Korábbi kísérletekkel azt is kimutatták, hogy váltakozóan, különböző fémekből, így például ezüsből és rézből kialakított vékony laminátumok oldhatóvá tehetőek, ha a felületeket először maratják. Ez a maratási művelet egy igen texturált felületet biztosít (M. Tanemura és F. Okuyama, *J. Vac. Sci. Technol.*, 5, 1986, 2369–2372). Ez az eljárás azonban a többrétegű film kialakítását igen időigényessé és költségessé teszi.

A fémbevonatok elektromos aktiválása sem biztosít megfelelő megoldást erre a problémára. Megjegyezzük, hogy a galván hatás csak akkor alakul ki, ha elektrolit van jelen és ha a galván pár két féme között elektromos kapcsolat van. Mivel a galván korrózió elsődlegesen a két fém közötti érintkezési felületen jön létre, az elektromos kontaktust nem lehet fenntartani. Így a fémionok folyamatos felszabadulása hosszú időn keresztül nem valószínű. A fémbevonat felszabadulása galván hatás alapján igen nehéz. Mint azt már a fentiekben említettük, a nagyobb antimikrobiális hatást mutató fémek a nemesfémek, így az Ag, Au, Pt vagy Pd. Ily módon kevés fém van, amelyik nemesebb ezeknél és amely katódként szolgálhat, hogy a másik ne-

mesfém, így például az ezüst mind anód felszabadulását vezérelje.

A fém ezüst felületek aktiválásának másik lehetősége a hővel vagy vegyi anyaggal történő kezelés. Az US 4 476 590 és 4 615 705 számú szabadalmi leírásokban ezüst felületek aktiválására szolgáló eljárást ismertetnek endoprotetikus implantátumok bevonására, amellyel azok hőkezeléssel bioerrodálhatókká tehető, 180 °C-nál magasabb hőmérsékleten vagy hidrogén-peroxiddal végzett kezeléssel. Az ilyen kezelések azonban korlátozottak a bevonásra és aktiválásra kerülő szubsztrátumok/eszközök tekintetében.

Továbbra is fennáll az igény a hatásos, nem költséges mikrobaellenes anyagok iránt, amelyek a következő tulajdonságokkal rendelkeznek:

- a mikrobaellenes szer terápiásan hatásos mennyiségben történő nyújtott felszabadulása,
- a legkülönbözőbb eszközöknél és anyagoknál történő felhasználhatóság,
- alkalmas tárolási idő, és
- emlőssőkkel szembeni alacsony toxicitás.

A fémbevonatokat általában vékony filmek formájában gőzfázisban végzett lecsapási módszerrel, így például porlasztással végzik. Az ilyen fémekből, ötvözetekből, félvezetőkből és kerámiákból álló vékony filmeket alkalmaznak széles körben az elektronikus alkatrészek előállításánál. Ezeknél, valamint más egyéb felhasználási esetekben is szükséges, hogy a kialakítandó vékony fém sűrű legyen és a kristályos szerkezete minimális hibahelyet tartalmazzon. A filmeket gyakran hőkezelik (kilágyítják) a rétegek felvitele után a kristálynövekedés és az átkristályosodás fokozására és stabil tulajdonságok kialakítására. A fémfilm-rétegek kialakításának módszereit ismertetik összefoglalóan a következő irodalmi helyek: R. F. Bunshan és munkatársai, *Deposition Technologies for Films and Coatings*, Noyes Publications, H. J., 1982 és J. A. Thornton, *Influence of Apparatus Geometry and Deposition Conditions on the Structure and Topography of Thick Sputtered Coatings*, *J. Vac. Sci. Technol.*, 11(4), 666-670, 1974.

Az US 4 325 776 számú szabadalmi leírásban eljárást ismertetnek durva vagy egykristályos fémfilmek előállítására bizonyos fémekből integrált áramkörök céljára. A fémfilmeket hűtött szubsztrátumon kicsapással alakítják ki (-90° alatt), így a fémréteg amorf fázisú. A fémréteget ezután hőkezelik a szubsztrátumot szobahőmérséklet körüli hőmérsékletre melegítve. Az így kapott végtermék nagy szemcseátmérőjű és nagy homogenitású és lehetővé teszi a nagy áramsűrűséget elektromigrációs hibák nélkül.

A különböző orvosi eszközöknél mikrobaellenes bevonatként javasolták a különböző ezüstsókat, így például nitrátokat, proteinek, acetátokat, laktátokat és citrátokat. Az ezüst-nitrátot gyakran alkalmazzák kórházakban égési sebek kötözésénél. Ezekről a sókról ismert, hogy jobb mikrobaellenes hatásuk van, mint a fém-ezüstnek. A mechanizmus, amellyel ezen vegyületek hatnak az azonnali ionizáció/disszociáció, amikor is Ag⁺ ion képződik. Az Ag⁺ ion hozzáférhetősége jelentős mértékben csökken a testfolyadékban vagy szövetekben

belül vagy azokkal történő érintkezéskor. Az ilyen folyadékok nagy kloridtartalma miatt az ezüst kicsapódik vagy oldhatatlan ezüst-kloriddá alakul ($K_{sp}=1,7 \times 10^{-10}$ mol). Következésképpen feleslegben lévő mennyiségű ezüstnek kell jelen lenni bármilyen közegben, amely csapadékot (túlnyomórészt kloridot) tartalmaz annak érdekében, hogy a rézsó hatásossága ugyanolyan legyen, mint amilyet vízben megfigyeltek.

Nanokristályos anyagok azok a por, film vagy pehely formájú anyagok, amelyek egyfázisú vagy többfázisú polikristályok és a részecskeméretük néhány (általában) nanométer legalább egy irányban. A finomszemcséjű porok (részecskeméret mikron) lehetnek nanokristályosak vagy még általában a részecskeméretük 20 nm. A nanokristályos anyagokat és a finom porokat különböző módosított gázkondenzációs módszerekkel állíthatjuk elő, amelynél a kicsapni kívánt anyagot gőzfázisba visszük, például elpárologtatjuk vagy porlasztjuk, majd relatíve nagy térfogattá alakítjuk, amelyben a működtető gázatmoszférát és a hőmérsékletet szabályozzuk. A kicsapni kívánt anyag atomjai ütköznek a működtető (munka) gáz atomjaival, energiát vesztenek és gyorsan kondenzálnak a gőzfázisból a hideg szubsztrátumra, így például a folyékony nitrogénnel hűtött felületre. Elvileg bármely módszer, amely alkalmas igen finom szemcseméretű polikristályos anyagok előállítására alkalmazható a nanokristályos anyagok kialakításához. Ezen módszerek közé tartozik például az elpárologtatás, így például az ívfényben történő elpárologtatás, az elektronsugaras gőzdepozíció, a molekulásugaras epitaxia, az ionsugár, porlasztás, magnetronos porlasztás és reaktív porlasztás [Froes F. H. és munkatársai, *Nanocrystalline Metals for Structural Applications*, JOM, 41 (1989), No. 6, 12-17; Birringer, Rainer és munkatársai, *Nanocrystalline Materials - A First Report*, *Proceedings of JIMIS-4*; és Gleiter H. *Materials with ultrafine Microstructures: Retrospectives and Perspectives in Nanostructured Materials*, 1, 1-19, 1992 és az ezekben hivatkozott irodalmak].

A találmány mikrobaellenes fémbevonatokra vonatkozik. A találmány azon a felismerésen alapszik, hogy a korábbi meggyőződés ellenére lehetséges mikrobaellenes hatású fémekből fémbevonatokat kialakítani oly módon, hogy az anyagokban gőzfázisban végzett felvitellel atomos rendezetlenséget hozunk létre olyan körülmények között, amely korlátozza a diffúziót, azaz az atomos rendezetlenséget „befagyasztjuk”. Az így kialakított mikrobaellenes bevonatokból a mikrobaellenes fémek nyújtott felszabadulásuk az oldatban és így egy mikrobaellenes hatást biztosítanak.

Az alapfelismerés, ami az „atomos rendezetlenség” révén fokozott oldhatóságot biztosít, széles területen alkalmazható. Kimutattuk, hogy az atomos rendezetlenséget, ami oldhatóságot hoz létre, kialakíthatjuk más anyagformáknál is, így például fémporoknál. Így a találmány szerinti megoldás a mikrobaellenes fémeken túlmenően felhasználható bármilyen fém, fémötvözet vagy fémvegyület esetén, beleértve a félvezetőket vagy kerámiai anyagokat is, amelyeknél a fémek oldatban való nyújtott felszabadulása szükséges. Így például a fo-

kozott vagy szabályozott fémkioldódás felhasználható különböző érzékelőknél, kapcsolóknál, biztosítékoknál, elektródáknál és elemeknél.

Az „atomos rendezetlenség” kifejezés nagy mennyiségben a következőket foglalja magában: rácspont hibák a kristályrácsban, rácslukak, vonalhibák, így például diszlokációk, intersticiális atomok, amorf szakaszok, szemcse és szemcse alatti határok és más hasonlók a normál rendezettségű kristályos állapothoz viszonyítva. Az atomos rendezetlenség a felületi topográfiában szabálytalanságokhoz, valamint a szerkezetben inhomogenitásokhoz vezet nanométeres méretekben.

A „normál rendezettségű kristályos állapot” kifejezés ömlesztett fémanyagok, ötvözetek vagy vegyületek normális kristályos állapotára utal, amely anyagokat öntéssel, megmunkálással, kovácsolással vagy lemezeléssel alakítottunk ki. Az ilyen anyagok csupán kis koncentrációban tartalmaznak atomos hibahelyeket, úgymint rácslukakat, szemcsehatárokat és diszlokációkat.

A „diffúzió” kifejezés az atomok és/vagy molekulák diffúziójára utal a felületen vagy a kialakított anyag mátrixában.

A „fém” vagy „fémek” kifejezés egy vagy több fémet utal attól függően, hogy az lényegében valamely tiszta fém, ötvözet vagy vegyület, így például valamely oxid, nitrid, borid, szulfid, halid vagy hidrid.

A találmány széles értelmében egy vagy több fémet tartalmazó módosított anyagok előállítására vonatkozik. Ennél az eljárásnál az anyagban atomos rendezetlenséget hozunk létre olyan körülmények között, amely gátolja (korlátozza) a diffúziót, így megfelelő atomos rendezetlenséget tartunk meg az anyagban, és ez biztosítja a fémek közül legalább egy fém atomjainak, ionjainak, molekuláinak vagy halmazainak az anyag oldószerébe történő felszabadulását, előnyösen hosszán tartó felszabadulását. A halmazok atomokból, ionokból vagy más hasonlókból álló kis csoportokat jelentenek (R. P. Andres és munkatársai, Research Opportunities on Clusters and Cluster-Assembled Materials, J. Mater. Res. 4, No. 3, 1989, 704).

A találmány előnyös kiviteli módozatából kitűnik, hogy az atomos rendezetlenséget létrehozhatjuk fémporokban vagy fóliákban hidegen történő megmunkálással és fémbevonatokban alacsony hőmérsékletű szubsztátumokra történő gőzfázisból végzett rétegeléssel, kicsepással.

Egy másik széles értelmezés szerint a találmány módosított anyagokra vonatkozik, amelyek egy vagy több fémet tartalmaznak megfelelő atomos rendezetlenségben úgy, hogy ha ez az anyag az anyag oldószerével érintkezésbe lép, a fémek közül legalább egy fém atomjai, ionjai, molekulái vagy halmazai szabadulnak fel, előnyösen hosszán tartóan egy a normál rendezettségű kristályos állapothoz viszonyított megnövekedett mértékben.

A találmány egy előnyös kiviteli módozatánál a módosított anyag egy fémpor, amelyet mechanikus úton dolgoztak fel vagy sajtoltak hideg feldolgozási körülmények között az atomos rendezetlenség kialakítására és fenntartására.

A „fémpor” kifejezés vonatkozik a különböző, széles részecskeméretű fémrészecskékre a nanokristályos poroktól a pelyhekig terjedően.

A „hideg feldolgozás” kifejezés azt jelenti, hogy az anyag mechanikus feldolgozása, így például őrléssel, aprítással, kalapácsolással, dörzsmozsárban végzett zúzással vagy sajtolással került feldolgozásra az anyag átkristályosodási hőmérsékleténél alacsonyabb hőmérsékleten. Ily módon a feldolgozás révén biztosított atomos rendezetlenség visszamarad az anyagban.

Egy másik előnyös kiviteli módozatnál a módosított anyag egy fémbevonat, amelyet a felületen gőzfázisban végzett rétegeléssel alakítunk ki, így például vákuumos elpárolgatással, porlasztással, magnetronos porlasztással vagy ionos leválasztással. Az anyag olyan körülmények között alakul ki, amely gátolja a diffúziót a rétegelés alatt és amely korlátozza a rétegelés után a kilágyulást vagy átkristályosodást. A bevonatokban az atomos rendezetlenséget biztosító felviteli (rétegelési) körülmények előnyösen eltérnek a normál műveleti körülményektől, amelyeket hibamentes, sűrű, sima filmek előállítására alkalmaznak. Az ilyen normál gyakorlatok jól ismertek (lásd például R. F. Bunshah és munkatársai fenti hivatkozását). A rétegelést előnyösen alacsony szubsztátum-hőmérsékletnél végezzük, ennek értéke olyan, hogy a szubsztátum-hőmérséklete és a rétegelni kívánt fém vagy fémvegyület olvadáspontja közötti arány (T/T_m) értéke kisebb mint 0,5, előnyösen kisebb mint 0,35, különösen kisebb mint 0,30 legyen. A megadott arányban a hőmérsékleteket Kelvin fokban adjuk meg. Az előnyös arány értéke fémtől függ és növekszik ötvözetek esetén vagy a szennyeződések tartalmával. Egy másik előnyös rétegelési körülmény az atomos rendezetlenség biztosítására, ha normálnál magasabb működő munka gáznyomást alkalmazunk, a normálnál alacsonyabb beesési szöveget alkalmazunk a bevonó fluxusra és a normálnál magasabb bevonó fluxust alkalmazunk.

A rétegelés vagy hideg feldolgozás hőmérséklete nem olyan alacsony, hogy lényeges lágyítás vagy átkristályosodás történjen, amikor az anyagot szobahőmérsékletre vagy a kívánt alkalmazási hőmérsékletre (például testhőmérséklet mikrobaellenes anyagok esetén) visszük. Ha a rétegelés és az alkalmazási hőmérséklet közötti különbség (ΔT) túl nagy, lágyítás, kilágyulás megy végbe, ami megszünteti az atomos rendezetlenséget. A ΔT értéke fémtől és a rétegelési módszertől függően változik. Így például ezüst esetében -20°C és 200°C közötti szubsztátum-hőmérséklet az előnyös a fizikai gőzfázisban való felvitel esetén.

A normál vagy környezeti munkagáz nyomás az általánosan szükséges sűrűségű, simaságú, hibamentes fémfilmek rétegelésénél változik az alkalmazott fizikai gőzfelviteli eljárástól függően. Általában porlasztás esetén a normál munkagáz nyomás értéke kisebb mint 10 Pa [75 mT (milliTorr)], magnetronos porlasztásnál kisebb mint 1,3 Pa (10 mT) és ionrétegelésnél kisebb mint 30 Pa (200 mT). A normál környezeti gáznyomás értéke vákuumos párolgatási eljárásnál a következő: e-sugar vagy ív párolgatás esetén 0,0001 Pa

(0,001 mT)–0,001 Pa (0,01 mT); gázcsozódásos párologtatásnál (nyomásos rétegelés), valamint reaktív ívpárologtatásnál max. 30 Pa (200 mT), általában kevesebb mint 3 Pa (20 mT). Így a találmány szerinti eljárás esetén az alacsony szubsztrátum-hőmérséklet mellett az atomos rendezetlenség biztosítására a munkagáz (vagy környezeti gáz) nyomása magasabb, mint ezen normál értékek a bevonatban az atomos rendezetlenség mértékének növelése érdekében. Egy másik körülmény, amely felismerésünk szerint hatással van a találmány szerinti bevonatokban az atomos rendezetlenség mértékének fokozására a rétegelés alatt a bevonó fluxus beesési szöge. Normál sűrűségű és simaságú bevonatok esetén ezen szög értéke $90^\circ \pm 15^\circ$. A találmány szerinti megoldásnál a rétegelés alatti alacsony szubsztrátum-hőmérséklet mellett az atomos rendezetlenség biztosítására a beesési szög értéke kisebb mint 75° lehet a bevonat atomos rendezetlenségének fokozása érdekében.

Egy másik eljárási paraméter, amely hatással van az atomos rendezetlenség mértékére a bevonni kívánt felülethez vezetett atomfluxus. A nagy rétegelési sebesség hajlamos az atomos rendezetlenség növelésére, azonban a nagy rétegelési sebesség ugyancsak képes a bevonási hőmérséklet növelésére. Ennek megfelelően az optimális rétegelési sebesség függ a rétegelési eljárástól, a bevonó anyagtól és más egyéb eljárási paramétereiktől.

A mikrobaellenes anyag kialakításának biztosítására a bevonatban vagy a poranyagban alkalmazott fém mikrobaellenes hatású és ugyanakkor biokompatibilis (nem toxikus az adott felhasználási területen) kell hogy legyen. Az előnyös fémek közé tartoznak a következők: Ag, Au, Pt, Pd, Ir (azaz a nemesfémek), Sn, Cu, Sb, Bi és Zn, ezen fémek vegyületei vagy ötvözetek, amelyek egy vagy több említett fémeket tartalmaznak. Ezeket a fémeket a következőkben mikrobaellenes (antimikrobiális) fémeknek nevezzük. Különösen előnyös az Ag vagy annak ötvözetek és vegyületei. A találmány szerinti mikrobaellenes anyagokat előnyösen megfelelő atomos rendezetlenséggel alakítjuk ki, hogy az antimikrobiális anyag atomjai, ionjai, molekulái vagy halmazai az alkohol vagy vízbázisú elektrolitba hosszan tartóan, nyújtott mértékben szabaduljanak fel. A „hosszan tartóan, nyújtott mértékben” kifejezést megkülönböztetésre alkalmazzuk egyrészt azon ömlesztett fémektől, amelyek esetén az ionok és mások felszabadulási mértéke olyan, hogy a koncentráció túl alacsony az antimikrobiális hatás biztosítására, másrészt megkülönböztetésül azon esetektől, amikor az igen oldható sókból, így például ezüst-nitráttól való felszabadulás látszólag azonnal bekövetkezik alkohol vagy vízbázisú elektrolitokkal való kontaktus esetén. Ezzel szemben a találmány szerinti mikrobaellenes anyagok esetén a mikrobaellenes fém ionjainak, atomjainak, molekuláinak vagy halmazainak felszabadulása megfelelő mértékű és koncentrációjú egy elegendő időtartamon keresztül és így alkalmas mikrobaellenes hatást kifejteni.

A „mikrobaellenes hatás” kifejezés azt jelenti, hogy a mikrobaellenes szer atomjai, ionjai, molekulái vagy

halmazai az anyaggal érintkezésbe kerülő elektrolitokban olyan koncentrációban szabadulnak fel, amely elegendő az anyag környezetében a bakteriális növekedés gátlására. A legáltalánosabb módszer a mikrobaellenes hatás mérésére a gátlási zóna (ZOI) mérése, amely akkor alakul ki, ha az anyagot baktériumtenyésztésre helyezzük. A relatív kicsi vagy 0 ZOI-érték (például kisebb mint 1 mm) azt jelzi, hogy az antimikrobiális hatás nem kielégítő, míg a nagy ZOI-érték (például nagyobb mint 5 mm) az igen jó és hasznosítható antimikrobiális hatást jelzi. A ZOI-értékek meghatározására vonatkozó vizsgálatot a következő példákban ismertetjük.

A találmány vonatkozik továbbá eszközökre, így például orvosi eszközökre, amelyeket a találmány szerinti antimikrobiális porokkal vagy bevonatokkal vannak rétegelve vagy azokba be vannak építve vagy azokat hordozzák. Az antimikrobiális bevonatot közvetlenül felvihetjük az ilyen orvosi eszközökre, így például katéterekre, varratokra, implantátumokra, égési kötszerekre és más hasonlókra gőzöléssel. Az adott eszköz és az antimikrobiális bevonat között egy adhéziós réteget, így például tantálat lehet alkalmazni. Az adhéziót fokozhatjuk más egyéb ismert módszerekkel is, így például a szubsztrátum maratásával vagy a szubsztrátum és a bevonat között egy kevert köztes réteg kialakításával, ezt egyidejűleg porlasztással és maratással végezzük. Az antimikrobiális porokat beépíthetjük krémekbe, polimerbe, kerámiákba, festékekbe vagy más mátrixokba is a szakterületen ismert módszerekkel.

Egy további széles értelmezés szerint a találmány vonatkozik az atomos rendezetlenséget tartalmazó kompozit fémbevonatként előállított módosított anyagokra is. Ebben az esetben az egy vagy több fémeket vagy vegyületet tartalmazó, az oldatban felszabaduló bevonat egy mátrixot alkot, amely különböző anyagok atomjait vagy molekuláit tartalmazza. A különböző atomok vagy molekulák jelenléte eredményezi a fém mátrixban az atomos rendezetlenséget, így például a különböző méretű atomoknak köszönhetően. A különböző atom vagy molekula lehet egy vagy több második fém, fémötvözet vagy fémvegyület, amelyeket egyidejűleg vagy egymást követően rétegelünk az első fémmel vagy fémekkel, amelyeket felszabadítani kívánunk. Más módszernél a különböző atomokat vagy molekulákat a munkagázban abszorbeálhatjuk vagy abba bezárhatjuk (befoglalhatjuk) a reaktív gőzöléses rétegelés alatt. Az atomos rendezetlenség mértéke és így az oldhatóság, amelyet a különböző atomok vagy molekulák bevitelével érünk el, függ az anyagoktól. Annak érdekében, hogy az atomos rendezetlenséget a kompozit anyagban megtartsuk és fokozzuk, egy vagy több fentiekben említett gőzölési műveleti körülményt, nevezetesen az alacsony szubsztrátum-hőmérsékletet, magas munkagáz nyomást, kis beesési szöget és nagy bevonási fluxust alkalmazhatunk kombinációban a különböző atomok vagy molekulák beépítésével együtt.

Az antimikrobiális célra alkalmas előnyös kompozit anyagok kialakítását úgy végezzük, hogy az antimikrobiális fémek rétegelésekor alkalmazott munkagáz atmoszférába oxigént, nitrogént, hidrogént, bórt, ként

vagy halogént tartalmazó atomokat vagy molekulákat foglalunk be. Ezek az atomok és a molekulák beépülnek a bevonatba vagy azáltal, hogy a filmhez abszorbeálódnak vagy abba befoglalódnak, vagy azáltal, hogy a rétegelésre kerülő fémmel reakcióba lépnek. Mindkét, a rétegelés alatt végbemenő mechanizmust a következőkben „reaktív rétegelésként” említjük. Ezen elemeket, így például oxigént, hidrogént és vízgőzt tartalmazó gázokat folyamatosan alkalmazhatjuk vagy az egymást követő rétegelésekhez impulzusszerűen adagoljuk.

Az antimikrobiális kompozit anyagokat előnyösen előállíthatjuk az antimikrobiális fémek és egy vagy több inert, biokompatibilis fém, így például Ta, Ti, Nb, Zn, V, Hf, Mo, Si és Al fém egyidejűleg vagy egymást követően történő rétegelésével is. Más módszerrel a kompozit anyagokat kialakíthatjuk egyidejűleg, egymást követően vagy reaktíve végzett rétegeléssel, amelynél egy vagy több antimikrobiális fém oxidok, karbidok, nitridek, boridok, szulfidok vagy halogénidok formájában és/vagy az inert fémek oxidjait, karbidjait, nitridjeit, boridjait, szulfidjait vagy halidjait alkalmazzuk. A különösen előnyös kompozit anyagok ezüst és/vagy arany oxidjait tartalmazzák önmagukban vagy egy vagy több Ta, Ti, Zn és Nb oxiddal együtt.

A találmány vonatkozik továbbá az atomos rendezetlenségű antimikrobiális anyagok antimikrobiális hatásának fokozására vagy aktiválására. Így a találmány szerint előállított antimikrobiális anyagokat besugározhatjuk az antimikrobiális hatás további fokozására. Lehetséges azonban az is, hogy elsődlegesen egy nem kielégítő atomos rendezetlenségű anyagot sugárzunk be, hogy az anyagnak elfogadható antimikrobiális hatást biztosítsunk. Ennél a találmány szerinti aktiválási eljárásnál az alacsony lineáris energia átvitelű sugárzással, így röntgensugárral és különösen előnyösen gammasugárzással sugárzunk be. A dózis előnyösen nagyobb mint 1 Mrad. Az antimikrobiális anyagot előnyösen lényegében függőleges irányban orientáljuk a beeső sugárzásra. Az aktiválás mértékét tovább növelhetjük még, ha az anyagot egy dielektromos anyaggal szomszédosan, így például Ta, Al és Ti és különösen Ti-oxidokkal, különösen előnyösen szilícium-oxiddal szomszédosan elhelyezve sugárzunk be.

A találmány vonatkozik továbbá antimikrobiális hatású ezüstanyagok előállítására, amelyek alkohol- vagy vízbázisú elektrolittal kontaktusba kerülve Ag^+ , Ag^{2+} és Ag^{3+} ionoktól eltérő komplex ezüstionokat alkotnak. A komplex ezüstionok meglepő módon nagyobb mikrobaellenes hatással rendelkeznek, mint az Ag^+ ion, amely a technika állása szerint ismert ezüstsókból szabadul fel. Példaképpen említjük a következő komplex ezüstionokat: $Ag(CN)_2^-$, $AgCN_{(aq)}$ (ionpár), $Ag(NH_3)_2^+$, $AgCl_2^-$, $Ag(OH)_2^-$, $Ag_2(OH)_3^-$, $Ag_3(OH)_4^-$ és $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$. A találmány értelmében előállított, atomos rendezetlenséggel bíró ezüst bevonatok, porok, pelyhek és fóliák például olyan ezüstanyagok, amelyekből antimikrobiális hatású komplex ezüstionok szabadulnak fel. Ezeket az ezüstanyagokat előállíthatjuk oldatok, kenőcsök, festékek vagy szuszpen-

ziók formájában is, amelyek komplex ezüstionokat tartalmaznak. Az ilyen ezüstanyagokat széles körben alkalmazhatjuk, így például bevonatként orvosi eszközökhöz, topikális, antimikrobiális készítményként, szennytisztító festékként vagy bevonatként és bevonatként antimikrobiális szűrőkhöz.

A találmány vonatkozik továbbá finom por, film vagy pelyhely formájú, finom szemcsészetű antimikrobiális anyagokra is, amelyek egy vagy több antimikrobiális hatású, kisebb mint 200 nm részecskeméretű antimikrobiális fém vagy ötvözetet vagy vegyületet tartalmaznak finom por, pelyhely vagy film formában, és az anyag jellemzője a megfelelő atomos rendezetlenség, amely következtében az anyagot alkohol- vagy vízbázisú elektrolittal kontaktusba hozva az antimikrobiális fémből hosszan tartóan atomok, ionok, molekulák vagy halmazok szabadulnak fel, az alkohol- vagy vízbázisú elektrolitban a lokalizált antimikrobiális hatás biztosításához szükséges koncentrációban.

Az antimikrobiális anyagot úgy állíthatjuk elő, hogy az atomos rendezetlenséget az előre kialakított finom szemcsészetű vagy nanokristályos (kisebb mint 20 nm) por, pelyhely vagy film formájú egy vagy több antimikrobiális fémbe mechanikus feldolgozással, így például sajtolással, hideg feldolgozási körülmények között visszük be. Az atomos rendezetlenséget kialakíthatjuk a finom szemcsék vagy nanokristályos anyag (filmek, pelyhek vagy porok) szintézise során is, gőzöléses, rétegelési eljárással, amelynél az antimikrobiális fémeket egyidejűleg, egymást követően vagy reaktív rétegeléssel visszük be az eltérő anyagok atomjaival vagy molekuláival a mátrixba olyan körülmények között, hogy a mátrixban atomos rendezetlenség alakuljon ki és az meg is maradjon. Az eltérő anyagok (vagy adalék anyagok) lehetnek például a következők: inert, biokompatibilis fémek, oxigén, nitrogén, hidrogén, bór, kén vagy halogének, továbbá az antimikrobiális fémek és/vagy biokompatibilis fémek oxidjai, nitridjei, karbidjai, boridjai, szulfidjai és halidjai. Előnyös biokompatibilis fémek a Ta, Ti, Nb, B, Hf, Zn, Mo, Si és Al. Ezeket a különböző anyagokat az antimikrobiális fémmel együtt tartalmazhatja ugyanazon vagy különböző céltárgy, így például Ag és/vagy ezüst-oxid céltárgy, amely tartalmazhat még továbbá például fémtantált vagy tantál-oxidokat. A különböző anyagokat egy más módszer szerint bevihetjük a munkagézből is a gőzöléssel végzett rétegelés alatt, így például a különböző anyagok atomjait vagy molekuláit, így például oxigént tartalmazó atmoszférában végzett porlasztással vagy reaktív porlasztással.

A találmány szerinti eljárással előállított mikrobaellenes hatású ezüstanyag fizikai tulajdonságait meghatároztuk, ezen új jellemzők a következők:

– pozitív maradék feszültség, E_{rest} telített kalomel elektróddal szemben (SCE) 1 molos kálium-hidroxidban meghatározva;

– a Kelvin fokban mért átkristályosodási hőmérséklet és olvadáspont közötti előnyös arány (T_{rec}/T_m) kisebb mint 0,33, előnyösen kisebb mint 0,30;

– az átkristályosodás hőmérséklete előnyösen kisebb mint 140 °C;

– a részecskeméret előnyösen kisebb mint 200 nm, előnyösen kisebb mint 140 nm, különösen előnyösen kisebb mint 90 nm.

Mindegyik fenti fizikai jellemző talán a részecskeméret kivételével úgy gondoljuk az anyag atomos rendezettségének eredménye. Ezek a jellemzők segítenek azonosítani és megkülönböztetni a találmány szerinti ezüstanyagokat a technika állása szerint ismert anyagoktól vagy pedig a normál kristályelrendeződésű állapotú anyagoktól. Az előnyös új antimikrobiális ezüstanyagokat például XRD, XPS és SIMS analízissel vizsgálva megállapítottuk, hogy azok lényegében tiszta fémazüstöt tartalmaznak, ha inert, így például argonatomoszférában rétegeljük őket. Azonban, ha a munkagáz oxigént tartalmaz, az anyag lényegében tiszta fémazüst és ezüst-oxid és/vagy abszorbeált vagy bezárt oxigénmolekulákból álló mátrixot tartalmaz. Egy másik megkülönböztető jellemzője a találmány szerinti anyagnak a szemcseszerkezetben a növekedési iker kristályok jelenléte, amely a TEM analízisből látható.

Az 1. ábrán bemutatjuk a találmány szerint kialakított porlasztott ezüst réteg TEM mikroszkóp felvételét, amelyből kitűnik a részecskeméret és a növekedési iker hibahelyek jelenléte.

A 2. ábrán látható az 1. ábra szerinti filmréteg TEM mikroszkóp felvétele lágyítás után, amelyből kitűnik a nagyobb részecskeméret és a rekristallizációs ikerkristályok jelenléte.

Mint azt a fentiekben már említettük, a találmány szerinti megoldás az antimikrobiális anyagokon túlmenően is alkalmazható. Azonban a találmányt közelebbről az antimikrobiális hatású fémek segítségével mutatjuk be, amely azonban más egyéb fémekre, fémötvözetekre és fémvegyületekre is bemutatásul szolgál. Az előnyös fémek közé tartozik az Al és Si, valamint a periódusos rendszer valamely következő csoportjába tartozó fém elem: IIIB, IVB, VB, VIB, VIIB, VIIIB, IB, IIB, IIIA, IVA és VA (kivéve As), a 4, 5 és 6 oszlopokban (lásd a következő irodalmi helyen közzétett periódusos rendszer: Merck Index 10. kiadás, 1983, Merck and Co., Inc., Rahway, N. J., Martha Windholz). A különböző fémek különböző mértékű oldhatósággal rendelkeznek. Azonban a találmány szerinti atomos rendezettség kialakulása és megtartása egy fokozott oldhatóságot (felszabadulást) eredményez a fémek ionjaira, atomjaira, molekuláira és halmazaira vonatkozóan egy alkalmas oldószerben, így például az adott anyagra szolgáló oldószerben, általában egy poláros oldószerben, és ez az oldhatóság nagyobb, mint a normál kristályszerkezetű vagy kristályállapotú anyagé.

Az orvosi eszközök, amelyek a találmány szerinti antimikrobiális anyagokból vannak kialakítva, vagy azokat tartalmazzák vagy azokkal be vannak vonva, általában alkohol- vagy vízbázisú elektrolitokkal kerülnek kontaktusba, ilyenek például a testfolyadékok (például vér, vizelet vagy nyál), vagy testszövetek (például bőr, izom vagy csont) és a kontaktus bármennyi ideig tart, amíg az eszközök felületén a mikroorganizmusok növekedése lehetséges. Az „alkohol- vagy vízbázisú elektrolit” kifejezés magában foglalja az alkohol- vagy

vízbázisú géleket is. A legtöbb esetben az eszköz valamely orvosi eszköz, ilyenek például a katéterek, implantátumok, tracheális csövek, ortopédiai csontszögek, inzulinpumpák, seborritók, dréncsővek, sebkötözők, különböző kötőanyagok, kötszerek, protetikus eszközök, pacemaker vezetékek, tűk, sebészeti műszerek, műtéti protézisek, ventilációs csövek és más hasonlóak. Nyilvánvaló azonban, hogy a találmány nem korlátozódik ezekre az eszközökre és kiterjed más olyan eszközökre is, amelyek az általános egészségvédelemben alkalmazhatók, így például steril csomagoló, kötöző anyagokra, ruházati és cipő anyagokra, a személyi higiénias termékekre, így például különböző törölkendőkre és egészségügyi csomagokra, az orvosi és biotechnikai berendezésekre, így például asztalokra, borító és falborító anyagokra stb. Az „orvosi eszköz” kifejezést széles értelemben kell venni, és kiterjed az összes ilyen eszközre.

Az eszközök előállíthatók bármilyen alkalmas anyagból, így például fémekből, így acélból, alumíniumból vagy ezek ötvözetéből, latexből, nejlomból, szilikonból, poliészterből, üvegből, kerámiából, papírból, szövetből és más egyéb műanyagból vagy gumból. A beépítésre kerülő orvosi eszközöket bioinert anyagokból kell előállítani. Az eszközök bármilyen formájúak lehetnek, amit a felhasználás megkíván, ez terjedhet a lapos lemezekről a tárcsákig, rudakig és üreges-csővekig. Az eszköz lehet rideg vagy flexibilis, ezt a kívánt felhasználási terület határozza meg.

Antimikrobiális bevonatok

A találmány szerinti antimikrobiális bevonatot vékony fémréteg formájában visszük fel az orvosi eszköz egy vagy több felületére gőzölési eljárással. A fizikai gőzölési eljárás a szakterületen jól ismert, ennél a fém a gőzből válik a szubsztrátum felületre, általában atomról atomra. Az eljárás lehet vákuumos vagy iv-elpárolgatás, porlasztás, magnetronos porlasztás és ionos fémbevonás. A fémbevonást oly módon végezzük, hogy a fentiekben részletezett atomos rendezetlenséget alakítsuk ki a bevonaton. Az atomos rendezetlenséget kialakító különböző körülményeket alkalmazhatunk. Ezeket a körülményeket általában elkerülik a vékony filmréteg bevonási eljárásoknál, amelynél a cél a hibamentes, sima és sűrű film kialakítása (lásd például J. A. Thornton fentiek szerinti hivatkozását). Ezeket a körülményeket vizsgálták a technika állásában, de eddig nem kapcsolták össze őket a kialakított bevonatok fokozott oldhatóságával.

Az atomos rendezetlenséget biztosító előnyös körülmények a felviteli eljárásnál például a következők:

– alacsony szubsztrátum-hőmérséklet, azaz a bevonni kívánt felület hőmérséklete olyan legyen, hogy a szubsztrátum-hőmérséklet és a fém olvadási pontja (Kelvin fokban) közötti arány kevesebb, mint 0,5, még előnyösebben kevesebb mint 0,35 és különösen előnyösen kevesebb mint 0,3; és adott esetben egy vagy mindkét következő feltétel:

– a normál munkagáz nyomásnál (vagy környezeti nyomásnál) magasabb nyomás, azaz vákuum elpárolgatásnál: e-sugár vagy iv elpárolgatás esetén nagyobb mint 0,001 Pa (0,01 mT) gázzórásos elpárolgatásnál

(nyomásos bevonás) vagy reaktív iv-párolgatásnál nagyobb mint 3 Pa (20 mT); porlasztásnál: nagyobb mint 10 Pa (75 mT); magnetronos porlasztásnál: nagyobb mint 1,3 Pa (10 mT); és ionos bevonásnál: nagyobb mint 30 Pa (200 mT); és

– a bevonó fluxus a bevonni kívánt felülethez viszonyított beesési szög értéke kisebb mint 75° és előnyösen kisebb mint 30° .

A bevonáshoz alkalmazott fémek antimikrobiális hatásúak. A legtöbb orvosi eszköznél az alkalmazott fém biokompatibilis kell hogy legyen. Az előnyös fémek közé tartoznak a nemesfémek, úgymint Au, Ag, Pt, Pd és Ir, továbbá Sn, Cu, Sb, Bi és Zn vagy ezen fémek egymással vagy más fémekkel alkotott ötvözetei vagy vegyületei. Különösen előnyös az Ag vagy Au, vagy ezek ötvözetei vagy vegyületei egy vagy több említett fémrel.

A bevonatot vékony film formájában az orvosi eszköz felületének legalább egy részén alakítjuk ki. A film vastagsága nem nagyobb, mint amely szükséges ahhoz, hogy a fémionok felszabadulását hosszan tartóan biztosítsuk megfelelő időtartamon keresztül. Ebben a vonatkozásban a vastagság függ a bevonatban lévő adott fémtől (ettől függ az oldhatóság és a dörzsolési ellenállás), valamint függ az atomos rendezetlenség mértékétől (és a bevonat oldhatóságától). A réteg megfelelően vékony legyen ahhoz, hogy a bevonat ne okozzon méretbeli eltérést vagy ne befolyásolja az eszköz flexibilitását a kívánt alkalmazási területen. Általában a vastagság kisebb mint $1\ \mu\text{m}$, ez elegendő hosszan tartó antimikrobiális aktivitást biztosít. Ennél nagyobb vastagságot alkalmazhatunk attól függően, hogy milyen fémion felszabadulás szükséges az időben. $10\ \mu\text{m}$ -nél nagyobb vastagságú bevonatok kialakítása sokkal költségesebb és általában nem szükséges.

A bevonat antimikrobiális hatása akkor alakul ki, ha az eszközt alkohol- vagy vízbázisú elektrolyttal érintkezésbe hozzuk, így például a testfolyadékkal vagy testszövetrel, ekkor szabadulnak fel a fémionok, atomok, molekulák vagy halmazok. Az antimikrobiális hatás létrehozásához szükséges fémkoncentráció függ az adott fémtől. Általában testfolyadékokban, így például plazmában, szérumban vagy vizeletben az antimikrobiális hatás eléréséhez szükséges koncentráció kisebb mint $0,5\text{--}1,5\ \mu\text{g/ml}$.

Azt, hogy a bevonatból hosszan tartóan fématomok, ionok, molekulák vagy halmazok felszabadulását biztosítsuk, számos faktor befolyásolja, ilyenek a bevonat jellemzői, így például összetétele, szerkezete, oldhatósága és vastagsága, valamint a környezet természete. Az atomos rendezetlenség mértékének növekedésével növekszik a felszabadult fémionok mennyisége időegységre vonatkoztatva. Így például ezüstfém film esetén, amelyet magnetronos porlasztással vittünk fel $T/T_m < 0,5$ értéknél, $0,9\ \text{Pa}$ (7 mTorr) munkagáz nyomásnál, körülbelül $1/3$ rész ezüstion szabadul fel a filmről, ahhoz viszonyítva, ha a filmfelvitelt azonos körülmények között, de $4\ \text{Pa}$ (30 mTorr) nyomásnál vittünk fel, ez a felszabadulás 10 napon keresztül történik. Filmek esetén, amelyeket köztes szerkezettel alakítunk ki

(például alacsonyabb nyomás, alacsonyabb beesési szög), az ezüstfelszabadulás értéke ezekhez az értékekhez viszonyítva köztes értékű a biovizsgálatokkal megállapítva. Ez a találmány értelmében egy szabályozott felszabadulású filmbevonat kialakítását teszi lehetővé. Alacsony felszabadulású bevonatokat úgy alakítunk ki, hogy a rendezetlenség mértéke alacsony, míg a gyors felszabadulású bevonatok érdekében nagy rendezetlenséget hozunk létre.

5 A folyamatos, egyenletes bevonatoknál a teljes kioldódáshoz szükséges idő függvénye a film vastagságának, valamint a környezet természetének, amelyben az eszközt alkalmazzák. A vastagsággal való összefüggés körülbelül lineáris, azaz a kétszeres filmvastagság kétszeres időtartamot eredményez.

10 A bevonatból a fém felszabadulását úgy is szabályozhatjuk, hogy a vékony filmet modulált szerkezettel alakítjuk ki. Így például, ha magnetronos porlasztással végezzük a felvitelt úgy, hogy a munkagáz nyomás a felviteli idő 50%-ának megfelelő ideig alacsony értékű [például $2\ \text{Pa}$ (15 mTorr)] és magas értékű a további ideig [például $4\ \text{Pa}$ (30 mTorr)] a fémionok kezdeti felszabadulás gyors, majd ezt egy hosszú időn át tartó lassú felszabadulás követ. Az ilyen típusú bevonatok különösen hatásosak például vizelet katéterek esetén, ahol a kezdeti gyors felszabadulás szükséges egy azonnali antimikrobiális koncentráció biztosítására, majd ezt követően egy alacsonyabb felszabadulás kell annak érdekében, hogy a fémionok koncentrációját heteken át megtartsuk.

30 A gőzölési művelet alatt a szubsztrátum-hőmérséklete nem lehet olyan alacsony, hogy hőkezelés vagy átkristályosodás menjen végbe, amikor az környezeti hőmérsékletre vagy a felhasználás hőmérsékletére (például testhőmérséklet) melegszik. Az elfogadható ΔT érték, azaz a felvitel alatti szubsztrátum-hőmérséklet és a végző alkalmazási hőmérséklet közötti különbség, fémként változik. A legelőnyösebb fémek, az Ag és Au esetén az előnyös szubsztrátum-hőmérséklet $-20\text{--}200\ ^\circ\text{C}$, még előnyösebben $-10\text{--}100\ ^\circ\text{C}$ közötti érték.

40 A találmány értelmében az atomos rendezetlenséget úgy is elérhetjük, hogy kompozit fémanyagokat állítunk elő, ezek az anyagok egy vagy több antimikrobiális fémet tartalmaznak egy fém mátrixban, amely még különböző antimikrobiális fém atomjait vagy molekuláit is tartalmazza.

45 A kompozit anyagok előállítását úgy végezzük, hogy az antimikrobiális fémet vagy fémeket egy vagy több más, inert, biokompatibilis fémrel, így például Ta, Ti, Nb, Zn, V, Hf, Mo, Si, Al fémrel vagy ezen fémek ötvözeteivel vagy más fémekkel általában más átmeneti fémekkel visszük fel egyidejűleg vagy egymást követően. Az ilyen inert fémek atomrádiusza eltérő az antimikrobiális fémekétől, ami a felvitel során egy atomos rendezetlenséget eredményez. Az ilyen típusú ötvözetek szintén csökkentik az atomdiffúziót és így stabilizálják a rendezetlen szerkezetet. Előnyösen az antimikrobiális és inert fémek elhelyezéséhez több céltárgyat tartalmazó vékony filmréteg felvívó berendezést alkalmazunk. Ha a rétegeket egymást követően visszük

fel, az inert fém vagy fémek rétegeit meg kell szakítani, például szigetek kialakításával az antimikrobiális fém mátrixon belül. Az antimikrobiális fémek és inert fémek végső aránya nagyobb kell, hogy legyen, mint 0,2. A legelőnyösebb inert fémek közé tartozik a Ti, Ta, Zn és Nb. Lehetséges antimikrobiális réteget kialakítani egy vagy több antimikrobiális fém és/vagy egy vagy több inert fém oxidjaiból, karbidjaiból, nitridjeiből, szulfidjaiból, boridjaiból, halidjaiból és hidridjeiből a kívánt atomos rendezetlenség biztosítására.

A találmány oltalmi körébe tartozó másik kompozit anyagot reaktív, együttes vagy egymást követő felvitellel alakítjuk ki, ezt a reagált anyagnak a vékony filmben vagy antimikrobiális fémekbe történő fizikai gőzöléssel való felvételével végezzük. A reagált anyag az antimikrobiális és/vagy inert fém egy oxidja, nitridje, karbidja, boridja, szulfidja, hidridje vagy halidja, amit in situ állítunk elő a megfelelő reagensek vagy az ezeket tartalmazó gázoknak (például levegő, oxigén, víz, nitrogén, hidrogén, bór, kén, halogének) a felvivő kamrába történő beinjektálásával. Ezen gázok atomjai és molekulái szintén abszorbeálódhatnak vagy befoglalódhatnak a fémfilmben és így atomos rendezetlenséget hoznak létre. A reagenst adagolhatjuk folyamatosan a felviteli művelet alatt vagy együttesen vihetjük fel vagy impulzusszerűen adagolhatjuk és így egymást követő felvitelt hozunk létre. Az antimikrobiális fémek és a reakciótermék végső aránya nagyobb kell, hogy legyen, mint 0,2. Reagensként különösen előnyösen levegőt, oxigént, nitrogént vagy hidrogént alkalmazunk.

A fenti felviteli eljárást a kompozit bevonatok előállítására alkalmazhatjuk alacsony szubsztrátum-hőmérséklettel, magas munkagáz nyomással és alacsony beesési szöggel kombinációban vagy anélkül. Előnyösen egy vagy több ilyen műveleti körülményt alkalmazunk a bevonatban az atomos rendezetlenség megtartására és annak mértékének növelésére.

Előnyös lehet, hogy a találmány szerinti antimikrobiális bevonat felvitele előtt egy adhéziós réteget alakítunk ki az eszközön ismert módon. Így például latex anyagú eszközök esetén először Ti, Ta vagy Nb réteget viszünk fel a következő antimikrobiális bevonat adhéziójának fokozása érdekében.

Antimikrobiális porok

Antimikrobiális porokat, beleértve nanokristályos porokat, valamint a gyorsan megszilárduló pelyhekből és fóliákból nyert porokat is kialakíthatunk atomos rendezetlenséggel az oldhatóságuk fokozására. Ezek a porok vagy tiszta fémek, fémötvözetek, vegyületek, így például fém-oxidok vagy fémsók és ezeknél mechanikus feldolgozással vagy sajtolással alakítjuk ki az atomos rendezetlenséget. Ezt a mechanikus úton létrehozott rendezetlenséget alacsony hőmérsékleten hozzuk létre (azaz az anyag átkristályosodási hőmérsékleténél alacsonyabb hőmérsékleten), hogy biztosítsuk, hogy hőkezelés vagy átkristályosodás ne menjen végbe. A hőmérséklet függ a fémtől és növekszik ötvözetek esetében vagy szennyezőanyagok jelenlétében.

A találmány szerint előállított antimikrobiális porokat különböző formákban alkalmazhatjuk, így például

topikális alkalmazású krémek, festékek vagy bevonatok formájában. Ezeket a porokat továbbá beépíthetjük különböző polimer, kerámiai vagy fém mátrixba is, amelyeket azután az orvosi eszközök anyagként vagy azok bevonataként alkalmazunk.

Antimikrobiális fémek finom szemcséjű vagy nanokristályos anyagai

A finom szemcséjű vagy nanokristályos anyagok előállítása gőzfázisból igen jól ismert és részletesen le van írva az irodalomban. Így például nanokristályos anyagokat állíthatunk elő módosított, standard inertgáz-kondenzációs eljárással. A felvinni kívánt anyagot egy elektromosan melegített csónakból vagy tégléből elpárologatjuk egy inert gáz atmoszférában, így például argonban vagy héliumban 5–7 Torr nyomáson. A csónak hőmérséklete elegendően magas kell, hogy legyen ahhoz, hogy az adott anyagra vonatkozóan megfelelő gőznyomást biztosítsunk. Fémek esetében 100°C-kal az olvadáspont feletti érték általában biztosítja a megfelelő gőznyomást. A munkagáz atomjai és az elpárologatott anyag atomjai közötti ütközés révén azok kinetikus energiájukat elvesztik és a hideg tárgyra vagy szubsztrátumra kondenzálnak, amelynek hőmérsékletét 77 K értéken (folyékony nitrogénnel hűtve) tartjuk és így laza port vagy morzsalékony pelyhet vagy filmet nyerünk, amelynek a részecskemérete kisebb mint 20 nm. Porok és pelyhek esetében nagyvákuumot alkalmazunk (kisebb mint 5×10^{-6} Pa) és a por és pelykanyagot a hideg felületről lefejtjük és egy hideg edényben összegyűjtjük.

Finom szemcséjű anyagot állíthatunk elő hasonlóképpen gáz kondenzációs/gőzöléses eljárással, amely a szakterületen ismert. Itt általában úgy járunk el, hogy változtatjuk a szubsztrátum-hőmérsékletét és a gáznyomását, hogy a részecskék durvuljanak a kívánt méretre, ami előnyösen 5000 nm alatti érték.

A technika állása szerint ismert eljárásokkal előállított antimikrobiális fémekből nyert finom porokat és nanokristályos porokat vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy azok antimikrobiális hatása nem kielégítő. Annak érdekében, hogy ezen anyagokba atomos rendezetlenséget vezessünk be olyan mértékben, hogy antimikrobiális hatást hozunk létre, az antimikrobiális hatású fémeket, ötvözeteket vagy vegyületeket együttesen vagy egymást követően vagy reaktív felvitellel egy mátrixba vittük be, amely eltérő anyagok (adalékok) atomjait és molekuláit tartalmazza, és a felvitelt olyan körülmények között végezzük, hogy a mátrixban atomos rendezetlenséget hozunk létre, és azt meg is tartjuk. Az eltérő anyagokat inert biokompatibilis fémek közül választjuk, ilyenek például a következők: Ta, Ti, Nb, B, Hf, Zn, Mo, Si és Al, különösen Ta, Ti és Nb. Ugyancsak alkalmazhatjuk mind az antimikrobiális fémek, mind az említett biokompatibilis fémek oxidjait, nitridjeit, karbidjait, boridjait, szulfidjait vagy halidjait. Eljárhatunk úgy is, hogy az eltérő anyagot a munkagázból visszük be vagy reaktív felvitellel vagy úgy, hogy a munkagázból abszorbeáljuk vagy befoglaljuk az atomokat vagy molekulákat a mátrixba. Munkagázként alkalmazhatunk oxigént, nitrogént, hidrogént, bort, ként és

halogéneket tartalmazó gázokat. Előnyösen oxigént tartalmazó munkagázt alkalmazunk, így az antimikrobiális fém mátrixa tartalmaz mind befoglalt oxigént, mind az antimikrobiális fém oxidjait.

Egy további módszer a találmány szerinti antimikrobiális porok előállítására az, hogy valamely fentiek szerinti módon atomos rendezetlenséget tartalmazó rétegeket viszünk fel inert, előnyösen biokompatibilis, szemcsés anyagra, így például talkumra, bentonitra, kukoricakeményítőre vagy kerámiai anyagokra, így például alumínium-oxidra. A részecskéket bevonhatjuk fizikai gőzöléses eljárással olyan körülmények között, amely atomos rendezetlenséget hoz létre az antimikrobiális filmbevonaton. Eljárhatunk úgy is, hogy a porokat adaptált gőzöléses eljárással vonjuk be, például úgy, hogy az antimikrobiális anyag gőzét egy a poranyagból készített, rögzített, porózus ágyon vezetjük keresztül vagy a poranyag ágyát fluidizáljuk az antimikrobiális fém gőzfázisában vagy a poranyagot engedjük keresztül jutni az antimikrobiális anyag gőzén. Mindegyik esetben a port hűthetjük és/vagy a munkagázt megváltoztathatjuk úgy, hogy különböző anyagot (például oxigént) vezetünk be a kívánt mértékű atomos rendezetlenség kialakítása érdekében.

Antimikrobiális anyagok aktiválása

Az atomos rendezetlenséget tartalmazó antimikrobiális anyagok (porok, nanokristályos porok, fóliák, bevonatok vagy antimikrobiális fémek kompozit bevonatai) besugárzásával tovább aktiválhatjuk vagy növelhetjük az antimikrobiális hatást. Így akár a kis mértékű atomos rendezetlenséget tartalmazó anyagok is aktiválhatók egy antimikrobiális szint elérése érdekében.

A besugárzást végezhetjük bármilyen alacsony, lineáris energiaátvitelű sugárzással, így például béta-, gamma- vagy röntgensugárzással. Előnyösen gammasugárzást alkalmazunk 1 Mrad dózisban. Mivel a gammasugárzás egy alkalmas módszer az orvosi eszközök sterilizálására, az aktiválást és sterilizálást egyidejűleg is végezhetjük a találmány szerinti besugárzási eljárással.

A besugárzási lépést előnyösen úgy végezzük, hogy a besugározni kívánt antimikrobiális anyagot általában merőlegesen orientáljuk a beeső sugárzásra (inkább mint parallel). Az antimikrobiális hatás további fokozását érhetjük el, ha a besugárzást egy dielektromos anyag szomszédságában végezzük vagy ezt előnyösen az antimikrobiális anyag körül rétegezzük. Dielektrikumként például Si, Ti, Ta és Al-oxidokat, előnyösen szilícium-oxid felületet alkalmazunk. Úgy gondoljuk, hogy a dielektromos anyag az elektronok előre irányuló szóródását hozza létre az antimikrobiális bevonatban.

Anélkül, hogy bármilyen elmélethez kötődnének, úgy gondoljuk, hogy a besugárzási lépés egy vagy több valamely következő változást hoz létre az antimikrobiális anyagban:

- 1) további atomos rendezetlenséget alakít ki, így például rácsponthibákat;
- 2) növeli az oxigén adszorpciót/kemisorpciót az antimikrobiális anyag felületéhez;

3) aktiválja a befoglalt adalék atomokat vagy molekulákat, így például az oxigén O^+ vagy O_2^- ionokká alakul; és

4) nyitott vagy szabad kötéseket hoz létre a felületen.

A második és harmadik feltételezett mechanizmussal kapcsolatban lehetséges, hogy az oxigén adszorpció/kemisorpció és/vagy aktiválás egy szuper telített O^+ vagy O_2^- koncentrációt hoz létre az antimikrobiális fémfelületen, ami az antimikrobiális fémek vagy azok valamely származékának sokkal gyorsabb kioldódását eredményezi a vizes környezetbe azáltal, hogy az antimikrobiális fémek különböző kémiai változatait hozza létre, így például oxidokat és hidroxidokat alakít ki.

Komplex ezüstionokat kialakító ezüstanyagok

A találmány szerint olyan ezüstanyagokat állítunk elő, amelyek az Ag^+ , Ag^{2+} és Ag^{3+} ionoktól eltérő komplex ezüstionokat alkotnak, ha az anyagot alkoholos vagy vizes elektrolittal hozzuk érintkezésbe. Ilyen antimikrobiális hatású, komplex ezüstionok például a következők: $Ag(CN)_2^-$, $AgCN_{(aq)}$ (ionpár), $Ag(NH_3)_2^+$, $AgCl_2^-$, $Ag(OH)_2^-$, $Ag_2(OH)_3^-$, $Ag_3(OH)_4^-$ és $Ag(S_2O_3)_2^{3-}$. Az ilyen, komplex ezüstionokat kialakító ezüst anyagok széles területen alkalmazhatók, így például antimikrobiális bevonatként orvosi eszközöknél, antimikrobiális porként különböző orvosi és gyógyszerészeti célra, szennytisztító festékként, bevonatként vagy készítményként, antimikrobiális bevonatként vagy szűrőként stb.

Nyilvánvaló, hogy az „ Ag^+ , Ag^{2+} és Ag^{3+} ionoktól eltérő komplex ezüstionokat létrehozó ezüstanyagok” kifejezés nem zárja ki azokat az ezüstanyagokat, amelyek a komplex ezüstionok mellett még egy vagy két Ag^+ , Ag^{2+} és Ag^{3+} iont is létrehozhatnak, ha azokat alkoholos vagy vizes elektrolittal érintkeztetjük. Az Ag^+ , Ag^{2+} és Ag^{3+} utal ezekre az ionokra oldatban és magában foglalja a szolvatált formákat is. A komplex ezüstionok kifejezés a találmány értelmében nem foglalja magában az erős oxidáló szerekkel, így például perszulfáttal és perjodáttal stabilizált ezüstionokat, az ezüstionok redukciójának meggátolása érdekében.

Az atomos rendezetlenséget tartalmazó antimikrobiális bevonatok, porok és fóliák példái azon ezüstanyagoknak, amelyek az Ag^+ iontól eltérő komplex ezüstionokat alakítanak ki és így hoznak létre antimikrobiális hatást. Úgy gondoljuk, hogy a komplex ezüstionok, amelyek akkor alakulnak ki, amikor ezen ezüstanyagokat alkoholos vagy vizes elektrolittal érintkeztetjük, egy vagy több valamely következő negatív ion: $Ag(OH)_2^-$, $Ag_2(OH)_3^-$ és $Ag_3(OH)_4^-$.

A komplex ezüstionokat kialakító ezüstanyagokat előállíthatjuk úgy is, hogy az ezüstmémet, vegyületet vagy sót olyan környezetbe visszük, amely feleslegben tartalmaz kationos, anionos vagy semleges anyagot, amellyel az ezüstöt komplexálni akarjuk. Így például $AgCl_2^-$ negatív komplex ezüstiont hozhatunk létre úgy, hogy egy ezüstsót, így például $AgNO_3$ -at vizes közegbe helyezünk, amely megnövelt koncentrációban tartalmaz Cl^- iont. Az $AgNO_3/NaCl$ vagy

AgCl/NaCl oldatok vagy szuszpenziók alakíthatnak ki AgCl₂⁻ iont. Ilyen AgCl₂⁻ iont hozhatunk létre ezüstpor és NaCl keverékből is. Az ezüstpor előnyösen olyan, amelyet a találmány szerinti eljárással atomos rendezetlenséget tartalmazó anyaggá alakítottunk, de 5
 10
 15
 20
 25

Ömlesztett ezüstöt is aktiválhatunk ezen a módon. Ömlesztett ezüstport, finom szemcséjű (<140 nm) és nanokristályos (<20 nm) porokat alkalmazhatunk. Hasonlóképpen az Ag(NH₃)₂⁺ iont vizes oldatban alakíthatjuk ki úgy, hogy feleslegben lévő alumínium-hidroxidhoz egy ezüstsót adagolunk. Az Ag(S₂O₃)₂³⁻ iont vizes oldatban alakítjuk ki feleslegben lévő nátrium-tiosulfáthoz ezüstsót adagolva. Az Ag(CN)₂⁻ iont vizes oldatban nyerjük ezüst-cianidhoz feleslegben kálium-cianidot adagolva.

A komplex ezüstionokat kialakító ezüstanyagokat különböző formára alakíthatjuk, így például kialakíthatjuk porok, szuszpenziók, oldatok, kenőcsök vagy bevonatok formájában. Így például az AgCl₂⁻ iont létrehozó gyógyszerkészítményt kialakíthatjuk AgNO₃/NaCl sókat tartalmazó keverékek formájában vagy NaCl és ezüstpor keverékének formájában, előnyösen ezek közül az egyik atomos rendezetlenségű. Az ezüstanyag ilyen keverékeit előformulázhatjuk oldat, szuszpenzió vagy kenőcs formájában steril vizes vagy sóoldattal és gyógyszerészetileg elfogadható hordozóanyaggal, hígítóval, adalékkal stb. Az ezüstanyagot kialakíthatjuk ezüstpor NaCl só vagy AgNO₃/NaCl keverék formájában is, ezeket a végső felhasználó alakítja készítménnyé.

Antimikrobiális ezüstanyag fizikai/kémiai jellemzői

A találmány szerint nyert módosított fémanyagok, amelyek atomos rendezetlenségük következtében a fémanyag fokozott felszabadulását eredményezik, új fizikai tulajdonságokkal rendelkeznek, összehasonlítva a normál kristályállapotú anyagokkal. A találmány szerint előállított ezüstanyagok a következő új jellemzőkkel rendelkeznek:

– pozitív maradék potenciál E_{rest} , amelyet például SCE referencia elektróddal határozzunk meg 1 molos KOH-oldatban;

– az átkristályosodási és olvadási hőmérséklet aránya előnyösen kisebb mint 0,33, különösen kisebb mint 0,30;

– az átkristályosodási hőmérséklet értéke előnyösen kisebb mint 140 °C; és

– a részecskeméret előnyösen kisebb mint 200 nm, még előnyösebben kisebb mint 140 nm és különösen előnyösen kisebb mint 90 nm.

Az ezüstanyagok XRD, XPS és SIMS analízise igazolja a kémiai természetet és azt, hogy a film ezüstfém, valamint azt, hogy abban az esetben, ha az anyagot oxigénnel munkagáz atmoszférában alakítjuk ki, tartalmaz ezüst-oxidot és bezárt oxigént. A TEM analízis kimutatja a növekedési ikerkristályok jelenlétét az ezüstanyagban, amelyek hőkezelt ikerkristályokká alakulnak, ha az anyagot az átkristályosodás feletti hőmérsékletre melegítjük.

A találmányt közelebről a következő, nem korlátozó példákkal illusztráljuk.

1. példa

2/0 méretű orvosi varrófonalként poliészterzsinórt vonunk be magnetronos porlasztással 20,3 cm átmérőjű sík ezüst és réz magnetron katódok alkalmazásával, amikor is a felületen 0,45 μm vastagságban Ag–Cu ötvözetet alakítunk ki, a műveletnél argon munkagázt alkalmazunk vagy 0,9 Pa (7 mTorr) vagy 4 Pa (30 mT) nyomás alkalmazásával, a teljesítmény 0,5 kW és a T/Tm arány kisebb mint 0,5. A gáz össz-tömegárama 700 sccm (standard köbcentiméter/perc).

A kialakított antimikrobiális bevonatot a gátlási zónával vizsgáljuk. Tápközegként a következőt alkalmazzuk: Eagle közeg (BME) Earl-féle sóval és L-glutaminnal, amelyet borjú/szérummal (10%) és 1,5% agarral módosítottunk, mielőtt Petri-csészébe vittük (15 ml). Az agartartalmú anyagot hagytuk felületileg megszáradni a Petri-csészében, majd *Staphylococcus aureus* ATCC# 25923 tenyészzel inokuláltuk. Az inokulátumot Bactrol-lemezekről (Difco M.) nyertük, a gyártó előírásainak megfelelően. Közvetlenül az inokulálás után az anyagot vagy a vizsgálni kívánt bevonatot felvittük az agar felületre. A Petri-csészéket 24 órán át 37°-on inkubáltuk, majd az inkubálás után mértük a gátlási zónát és számoltuk a korrigált gátlási zónát (korrigált gátlási zóna = gátlási zóna – az agarral érintkezésben lévő vizsgálati anyag átmérője).

A vizsgálati eredmények szerint a bevonat nélküli anyagon gátlási zóna nincs, a 0,9 Pa (7 mTorr) nyomással bevont anyagon a zóna nagysága kisebb mint 0,5 mm és a 4 Pa (30 mTorr) nyomás mellett felvitt bevonat esetében a zóna nagysága 13 mm. Ebből nyilvánvaló, hogy a találmány szerinti bevonattal ellátott zsinór esetében az antimikrobiális hatás sokkal kifejezettebb.

2. példa

Ebben a példában bemutatjuk a különböző felületi szerkezeteket, ha fém-ezüstöt viszünk fel szilícium lapkákra magnetronos porlasztással és különböző munkagáz nyomás és beesési szög (azaz a porlasztott atomnyaláb és a szubsztrátum közötti szög) alkalmazásával. A többi egyéb körülmény a következő volt: a céltárgy (target) 20,3 cm átmérőjű sík ezüst magnetron katód; teljesítmény 0,1 kW; a felvitel sebessége 200 Å/perc; a szubsztrátum (lapka) hőmérséklete és az ezüst olvadáspontja (1234 °K) közötti arány, T/Tm kisebb mint 0,3. Az argongáz nyomása 0,9 Pa (7 mTorr) (a fémbevonatoknál általában alkalmazott munkagáz nyomás), illetve 4 Pa (30 mTorr), az össz-tömegáram 700 sccm. Ezen nyomásértékeknél a beesési szög értéke 90° (normál beesési szög), 50°, illetve 10°. A bevonatok vastagsága körülbelül 0,5 μm.

A felületeket scanning elektronmikroszkóppal vizsgáltuk. Ha az argongáz nyomását 0,9 Pa értékről 4 Pa értékre növeltük, a szemcseméret csökkent és a porustérfogat szignifikáns mértékben növekedett. Ha a beesési szöget csökkentettük, a szemcseméret csökkent, és a szemcsehatárok határozottabbá váltak. 0,9 Pa (7 mTorr) argongáz nyomásnál és 10° beesési szög nagyobb hatással volt a felületi topográfiára, ha a gáz nyomását 4 Pa (30 mTorr) értékre növeltük. 90°-nál a részecskeméret 60–150 nm között változott és igen sok

szemcsét a szemcsék közötti üregek választottak el, amelyek szélessége 15–30 nm. Ha a beesési szöget 50°-ra csökkentettük, a részecskeméret 30–90 nm-re csökkent, és a pórustérfogat lényegesen megnövekedett. 10° beesési szögnél a részecskeméret 10–70 nm-re csökkent, és a pórustérfogat tovább növekedett.

A megfigyelt nm-változások a felületi morfológiában és topográfiában jelzik a fémezüst atomos rendezettségét. Anélkül, hogy bármilyen elmélethez kötődnénk, úgy gondoljuk, hogy az atomos rendezetlenség a kémiai aktivitás növekedését eredményezi egy megnövekedett belső feszültség és egy felületi egyenetlenség következtében, amelyeket a rosszul illesztett atomok hoznak létre. Úgy gondoljuk, hogy a megnövekedett kémiai aktivitásnak köszönhető a bevonat megnövekedett oldhatósága, amikor az elektrolitokkal, így például testfolyadékokkal kerül érintkezésbe.

A kialakított bevonatok antimikrobiális hatását az 1. példa szerinti gátlási zóna meghatározásával vizsgáltuk. Mindegyik bevonatos szilícium lapkát külön-külön egy lemezre helyeztünk. A kapott eredményeket összehasonlítottuk azokkal a gátlási zóna értékekkel, amelyeket tömör ezüstlemezek (nagyobb mint 99% ezüsttartalom), huzalok és membránok esetében kaptunk. A kapott eredményeket az 1. táblázatban foglaljuk össze. Az eredményekből kitűnik, hogy a tiszta ezüst eszközök és a 0,9 Pa (7 mTorr) nyomás mellett porlasztott ezüst bevonat nem eredményez biológiai hatást. Azonban a normál munkagáz nyomásnál nagyobb gáznyomással 4 Pa (30 mTorr) felvitt bevonatok antimikrobiális hatást mutatnak, ezt jelzi a tárcsák körül kialakult lényegesen méretű gátlási zóna. A beesési szög csökkentése nagyobb hatással van az antimikrobiális hatásra, ha azt nagy gáznyomással kombináljuk.

1. táblázat

Különböző ezüst és ezüsttel bevont minták antimikrobiális hatása *Staphylococcus aureus* esetén

Minta	Ezüsttartalom százalék	Felviteli szög	Munkagáz nyomás Pa (mTorr)	Korrigált gátlási zóna (mm)
Ezüst hengerelet	99+	–	–	<0,5
Ezüst drót (0,0045")	99+	–	–	<0,5
Ezüst membrán öntött	99+	–	–	<0,5
Porlasztott vékony film	99+	normál (90°)	0,9 (7)	<0,5
Porlasztott vékony film	99+	50°	0,9 (7)	<0,5
Porlasztott vékony film	99+	10°	0,9 (7)	<0,5
Porlasztott vékony film	99+	normál (90°)	4 (30)	6,3
Porlasztott vékony film	99+	50°	4 (30)	10
Porlasztott vékony film	99+	10	4 (30)	10

3. példa

Szilícium lapkákat vonunk be magnetronos porlasztással 20,3 cm átmérőjű sík ezüst és réz magnetron katód alkalmazásával, így Ag:Cu=80:20 ötvözetet hozunk létre normál beesési szögnél, 0,9 Pa (7 mTorr) és 4 Pa (30 mTorr) munkagáz nyomás mellett, a többi egyéb körülmény azonos a 2. példában megadottakkal. Ugyanúgy, mint a 2. példában, ha a bevonatokat SEM segítségével vizsgáljuk, a nagyobb munkagáz nyomás mellett kialakított bevonatok esetén a részecskeméret kisebb, és nagyobb a pórustérfo-

gat, mint az alacsony gáznyomás mellett kialakított bevonatoknál.

Hasonlóképpen bevonatokat állítottunk elő 50/50=Ag/Cu ötvözet formájában, és vizsgáltuk a bevonatok antimikrobiális aktivitását az 1. példa szerinti gátlási zóna meghatározásánál. A kapott eredményeket a 2. táblázatban foglaljuk össze. A kis munkagáz nyomásnál (0,9 Pa, 7 mTorr) kialakított bevonatok esetén a gátlási zóna minimális, míg a nagy munkagáz nyomásnál (4 Pa, 30 mTorr) kialakított bevonatoknál a gátlási zóna nagyobb, jelezve az antimikrobiális hatást.

2. táblázat

Különböző, porlasztással felvitt ezüst-réz ötvözetek antimikrobiális hatása *Staphylococcus aureus* esetén

Minta	Ezüsttartalom százalék	Beesési szög (°)	Munkagáz nyomás Pa (mTorr)	Korrigált gátlási zóna (mm)
1	50	normál (90°)	1,0 (7,5)	<0,5
2	50	normál (90°)	4 (30)	16
3	50	10	4 (30)	19

4. példa

A találmány szerinti bevonatot vizsgáltuk az oldatban felszabadult ezüstionok koncentrációjának meghatározásával. 1 cm² nagyságú szilícium lapkát ezüstbevonattal láttunk el a 2. példa szerint 0,9 Pa (7 mTorr) és 4 Pa (30 mTorr) munkagáz nyomás és normál beesési szög alkalmazásával, a vastagság 5000 Å, Nickel és munkatársai módszere szerint [Nickel és munkatársai, Eur. J. Clin. Microbiol., 4(2), 213–218, 1985] steril, szintetikus vizeletet állítottunk elő és egy 3,5 ml térfogatú vizsgálócsőbe vittük. Bevont lapkákat helyeztünk el mindegyik vizsgálócsőben és különböző ideig 37 °C hőmérsékleten inkubáltuk. Különböző idők elteltével a lemezeket eltávolítottuk és a szűrt, szintetikus vizelet Ag-tartalmát neutronaktiválási analízissel meghatároztuk.

A kapott eredményeket a 3. táblázatban foglaljuk össze. A táblázatból kitűnnek az idő függvényében felszabadult Ag-mennyiségek, amelyek a 0,9 Pa (7 mTorr) és 4 Pa (30 mTorr) nyomás mellett kialakított bevonatokból szabadultak fel. A nagy nyomás mellett kialakított bevonat oldhatóbb, mint a kis nyomás mellett kialakított. Megjegyezzük, hogy ez egy statikus vizsgálat. Így az ezüst mennyisége az idő folyamán növekszik, míg a testfolyadékok esetében nem ez a helyzet, ott éppen fordított.

3. táblázat

Az ezüstkoncentráció értéke szintetikus vizeletben az idő függvényében
Ezüstkoncentráció µ/ml

Vizsgálati idő (nap)	Argon munkagáz nyomás 0,9 Pa (7 mTorr)	Argon munkagáz nyomás 4 Pa (30 mTorr)
0	ND1	ND
1	0,89	1,94
3	1,89	2,36
10	8,14	23,06

Megjegyzés: a filmfelvitelt normál beesési szög alatt végeztük (90°)
ND=nem kimutatható, <0,46 µg/ml

5. példa

A példa szerint elvégzett kísérletekkel vizsgáljuk a találmány szerinti eljárással kialakított, más nemesfém, Pd-t tartalmazó bevonatokat. A bevonatot a 2. példa szerint szilícium lapkára vittük fel 5000 Å vastagságban, 0,9 Pa (7 mTorr) vagy 4 Pa (30 mTorr) munkagáz nyomás és 90°, illetve 10° beesési szög alkalmazásával. A bevonatos lemezeket az antimikrobiális hatásra az 1. példában leírtak szerint vizsgáltuk a gátlási zóna meghatározásával. A bevonatos lemezeket a bevont felületükkel felfelé helyeztük el úgy, hogy az agar 1 mm-es felületi bevonatot alkotott a lemezke felett. A tápközeget hagytuk megszilárdulni, és a száraz felületre a baktériumtenyészetet szétoszlattuk. A lemezeket 37°-on 24 órán át inkubáltuk, majd vizuálisan értékeltük a növekedést.

A kapott eredményeket a 4. táblázatban foglaljuk össze. Magasabb munkagáz nyomás mellett a bevonatok biológiai aktivitása sokkal nagyobb volt, mint az alacsony nyomással felvitt bevonatoknál. A beesési szög megváltoztatásával (csökkentésével) fokozódott a mikrobaellenes hatás, és ez a változás sokkal nagyobb mértékű volt, ha a gáznyomás alacsony értékű volt, viszonyítva ahhoz, ha magas értékű volt.

4. táblázat

Staphylococcus aureus felületi kontrollja porlasztással felvitt fémpládium esetén

Minta	Porlasztási nyomás Pa (mTorr)	Beesési szög	Antimikrobiális hatás
1	0,9 (7)	90° (normál beesési szög)	A baktériumtenyészet a felület több mint 90%-át befedi
2	0,9 (7)	10° (tükrözési szög)	A baktériumtenyészet a felület 20–40%-át fedi be
3	4 (30)	90° (normál beesési szög)	A baktériumtenyészet a felület kevesebb mint 10%-át fedi be

6. példa

A példa szerinti vizsgálatokkal bemutatjuk az ezüstfelületi hőmérséklet hatását a bevonat antimikrobiális hatására. A fémezüstöt 2,5 cm-es szakaszokban vittük fel latex Foley-katéterre magnetronos porlasztással. A műveleti körülmények a következők voltak: a felviteli sebessége 200 Å/perc; a teljesítmény 0,1 kW; a céltárgy 20,3 cm átmérőjű sík ezüst magnetron katód; az argon munkagáz nyomása 4 Pa (30 mTorr); az össztömegáram 700 sccm; a szubsztrátum-hőmérséklet és a bevont fémezüst olvadáspontja közötti arány T/T_m 0,30 vagy 0,38. Ebben a példában a beesési szög változó volt, mivel a szubsztrátum gömbölyű és durva. Ez azt jelenti, hogy a beesési szög változott a kerület mentén és kismértékben a különböző felületek oldalai és tetejei között keresztben. Az antimikrobiális hatást az 1. példa szerint a gátlási zóna vizsgálatával határoztuk meg.

A kapott eredmények szerint a gátlási zóna 0,5 és 16 mm a csövön körben, 0,38, illetve 0,30 T/T_m értéknél. A Foley-katéter azon részeinél, amelyet alacsonyabb T/T_m értékkel bevonatoltunk, hatásosabb volt, mint a magasabb T/T_m értékkel bevont részeké.

7. példa

E példában bemutatjuk a DC magnetronos porlasztással bevont kereskedelmi forgalomban kapható katéter antimikrobiális tulajdonságait. A teflon bevonatú latex Foley-katétert DC magnetronos porlasztással bevontunk 99,99% tisztaságú ezüsttel a felületén az 5. pél-

dában összefoglalt körülmények alkalmazásával. Munkagázként kereskedelmi argont és 99/1 t%-os Ar/O₂-t alkalmaztunk.

A kapott bevonatok mikrobaellenes hatását gátlási zóna meghatározásával vizsgáltuk. A Petri-csészékbe Mueller Hinton agart osztottunk szét, az agar lemezeket hagytuk felületileg megszáradni, majd *Staphylococcus aureus* ATCC# 25923 tenyészettel inokuláltuk. Az inokulátumot Bactrol Discs (Difco M.) készítményből nyertük a gyártó cég előírásai szerint. Közvetlenül az inokulálás után a bevonatos, vizsgálni kívánt anyagot agaróz felületre helyeztük, a lemezeket 24 órán át 37°-on inkubáltuk. Az inkubálás után a gátlási zónát mértük és számoltuk a korrigált gátlási zóna értékét (korrigált gátlási zóna = gátlási zóna – az agarral érintkező vizsgálható anyag átmérője).

A kapott eredményekből kitűnik, hogy a bevonat nélküli mintán gátlási zóna nincs, és a korrigált zóna értéke kisebb mint 1 mm a kereskedelmi argongáz alkalmazásával 0,7 Pa (5 mT) munkagáz nyomás mellett porlasztással felvitt réteg esetén. Azon katétereknél, amelyeket 99/1 t% Ar/O₂ munkagáz és 5,3 Pa (40 mT) nyomás alkalmazásával bevonatoltunk a korrigált gátlási zóna értéke 11 mm volt. Az elvégzett XRD analízis szerint az 1% oxigén jelenlétében porlasztott bevonat kristályos Ag film. Ez a szerkezet egy fokozott antimikrobiális hatást eredményez a bevont katéternél.

5. táblázat

DC magnetron porlasztás körülményei az antimikrobiális felületek kialakításához

Minták kereskedelmi argongáz alkalmazásával porlasztva	Minták 99/1 tömeg% Ar/O ₂ gáz alkalmazásával porlasztva
Teljesítmény 0,1 kW	Teljesítmény 0,5 kW
Céltárgy 20,3 cm átmérőjű Ag	Céltárgy 20,3 cm átmérőjű Ag
Argonnyomás 0,7 Pa	Ar/O ₂ nyomás 5,3 Pa (40 mTorr)
Össz-tömegáram: 700 sccm	Össz-tömegáram: 700 sccm
Kezdeti szubsztátum-hőmérséklet: 20 °C	Kezdeti szubsztátum-hőmérséklet: 20 °C
Katód/anód távolság: 40 mm	Katód/anód távolság: 100 mm
Filmvastagság: 2500Å	Filmvastagság: 3000 Å

8. példa

E példában bemutatjuk az ív párologtatással, gázszórós párologtatással (nyomásos bevonás) és reaktív ív porlasztással kialakított ezüst bevonatok tulajdonságait. 99,99% tisztaságú ezüstöt porlasztottunk szilícium vagy alumínium-oxid lemezekre 21 °C kezdeti szubsztátum-hőmérséklet és a következő paraméterek alkalmazásával:

Előfeszültség: -100 V

Áram: 20 A/óra

Beesési szög: 90°

Munkagáz nyomás: 0,001 Pa (0,01 mTorr) (ív),
5 3,5 Pa (26 mT) Ar/H₂ 96:4 (gázszórósos párologtatás) és 3,5 Pa (26 mT) O₂ (reaktív ív porlasztás).

A vákuumban (ívben) bevont lemezek esetében korrigált ZOI-értékeket nem állapítottunk meg. A nyomásos bevonásnál Ar és 4% hidrogéntartalmú munkagáz alkalmazásával 6 mm-es ZOI-t kaptunk, tiszta oxigén munkagáz alkalmazásával (reaktív ív) 80 mm ZOI-értéket kaptunk. A filmvastagság 4000 Å volt. A kapott eredmények szerint a gázok, így hidrogén és/vagy oxigén jelenléte az ív párologtató atmoszférában fokozott antimikrobiális hatású bevonatokat eredményez.

9. példa

Ebben a példában bemutatjuk a kompozit anyagok antimikrobiális hatását. Különböző bevonatokat állítottunk elő RF magnetron porlasztással cink-oxidot felvive szilícium lemezekre az alábbiak szerint. A cink-oxidok nem eredményeztek gátlási zónát.

Az Ag és ZnO bevonatokat összesen 3300 Å vastagságban vittük fel egymást követően, először Ag, majd ZnO réteget felvive az alábbi körülmények között:
25 75/25 tömeg% arányban. A bevonatok nem mutattak gátlási zónát, ha a cink-oxid réteg vastagsága körülbelül 100 Å volt. Azonban, ha a felvitt filmréteg igen vékony, megszakításos ZnO szigeteket tartalmaz (kiseb-
30 mint 50 Å vastagságban) egy Ag mátrixban (azaz ez egy kompozit film) a gátlási zóna értéke 8 mm.

A ZnO felvitelét a következő paraméterek alkalmazásával végeztük: céltárgy 20,3 cm átmérőjű ZnO;
35 munkagáz=argon; munkagáz nyomás=4 Pa (30 mT); katód-anód távolság: 40 mm; kezdeti szubsztátum-hőmérséklet 21 °C; teljesítmény: RF magnetron, 0,5 kW.

Az Ag felvitelét a következő paraméterek mellett végeztük: céltárgy 20,3 cm átmérőjű Ag; munkagáz=argon; munkagáz nyomás=4 Pa (30 mT); katód-anód távolság: 40 mm; kezdeti szubsztátum-hőmérséklet: 21 °C; teljesítmény: DC magnetron, 0,1 kW.

10. példa

E példában bemutatjuk a hideg megmunkálás, valamint a hőkezelés hatását az antimikrobiális hatásra ezüst- és aranyporok esetén a standard gátlási zóna vizsgálattal. Az ilyen porok hideg megmunkálása hibás felületi szerkezetet eredményez, amely atomos rendezetlenségű, és ez kedvez az ionok felszabadulásának, ami az antimikrobiális hatást váltja ki. Ezen hibás szerkezet antimikrobiális hatását eliminálhatjuk hőkezeléssel.

Egy ragasztószalagra nanokristályos ezüstport viszünk fel permetezéssel, részecskemérete 30 nm. A 7.
55 példában leírt vizsgálat szerint 5 mm értékű gátlási zónát kapunk. Nanokristályos Ag porból 0,3 g szemcséket sajtoltunk 275 000 kPa nyomással. A kapott pelleték esetén az antimikrobiális hatás 9 mm értékű gátlási zónát mutat. Nanokristályos ezüstport mechanikusan kezelünk egy golyós malomban 30 másodpercig. A ka-
60

pott poranyagot antimikrobiális hatásra vizsgáljuk úgy, hogy a kapott poranyagot egy ragasztószalagra permezzük, majd ezt egy lemezre visszük fel és úgy, hogy a porokat pelletekké sajtoljuk a fentiek szerint, majd a lemezekre helyezük. A két esetben a gátlási zóna értéke 7, illetve 11 mm. A megmunkált poranyagból sajtolt pelleteket 500 °C hőmérsékleten 1 órán át vákuumban hőkezeljük, a redukált gátlási zóna értéke 3 mm az ily módon hőkezelt pellet esetén.

Ezen eredményekből kitűnik, hogy a nanokristályos ezüstpor, bár önmagának az antimikrobiális hatása kevés, fokozott antimikrobiális hatást mutat, ha a poranyag mechanikai megmunkálásával egy atomos rendezetlenséget hozunk létre, amely mechanikai megmunkálást golyós malomban végzett őrléssel vagy pelletekké történő sajtolással végeztük. Az antimikrobiális hatás szignifikáns mértékben csökken 500 °C hőmérsékleten végzett hőkezelés hatására. Így a mechanikai megmunkálási körülmények nem tartalmazhatnak vagy azt nem követheti egy magas hőmérsékletű kezelés, amely a diffúziót segíti elő. A hideg megmunkálási körülmények az előnyök a diffúzió korlátozására, így például a megmunkálást előnyösen szobahőmérsékleten dolgozunk, vagy az őrlést folyékony nitrogénben végezzük.

A fentiekhez hasonlóan vizsgáltunk 1 µm részecskeméretű ezüstport. Az Ag port egy ragasztószalagra vittük fel és vizsgáltuk a gátlási zóna értékét, ebben az esetben gátlási zónát nem tapasztaltunk. A poranyagot golyós malomban 30 másodpercig őrltük, majd egy ragasztószalagra vittük fel. Ebben az esetben a poranyag 6 mm-es gátlási zónát eredményezett. Ha az Ag port (eredeti formájában vagy golyós malomban végzett mechanikai megmunkálás után) 0,3 g-os pelleté sajtoltuk 275 700 kPa nyomás alkalmazásával a gátlási zóna értéke 5, illetve 6 mm volt. Ha a golyós malomban őrlt poranyagból nyert pelletet 500 °C hőmérsékleten 1 órán át hőkezeltük az antimikrobiális hatás szignifikáns mértékben csökkent. Kezdetben a pellet mutatott bizonyos aktivitást (4,5 mm-es gátlási zóna), de másodszor vizsgálva a pelletet, gátlási zónát már nem határoztunk meg. A kontrollpellet esetén, amelyet nem hőkezeltünk, a gátlási zóna értéke nagyobb mint 4 mm 14 ismételt vizsgálat után is. Ez mutatja, hogy a mechanikai megmunkálás után végzett hőkezelési lépés gátolja az antimikrobiális hatású ezüstanyag hosszan tartó felszabadulását a poranyagból.

Nanokristályos aranyport (20 nm-es kristályok) vizsgáltunk antimikrobiális hatásra, a poranyagot ragasztószalagra vittük fel, és az antimikrobiális hatást a gátlási zóna meghatározásával vizsgáltuk. A nanokristályos aranyport esetében gátlási zónát nem jegyeztünk fel. Az aranyport ezután 0,2 g tömegű pelletekké sajtoltuk 275 700 kPa nyomással, ebben az esetben a mért gátlási zóna értéke 10 mm. Ha a sajtolt pelleteket a sajtolás után vákuumban 500 °C hőmérsékleten 1 órán át hőkezeltük, a gátlási zóna értéke 0 mm.

Ezek az eredmények mutatják, hogy az aranyport oldhatósága és így az antimikrobiális hatása mechanikai megmunkálással, így például sajtolással fokozható. Az antimikrobiális hatás hőkezelés hatására megszűnik. A hideg megmunkálás az előnyös.

Vizsgáltunk 2–5 µm-es és 250 µm-es részecskeméretű aranyporokat is, ezek a porok azonban a fenti mechanikai megmunkálás hatására nem mutattak antimikrobiális hatást. Úgy gondoljuk, hogy a nanokristályos aranyport kicsi részecskemérete egy igen fontos kofaktor, amely a mechanikai megmunkálással együtt eredményezi a kívánt antimikrobiális hatást.

11. példa

E példában bemutatjuk a kompozit antimikrobiális bevonatok tulajdonságait, amelyet reaktív porlasztással (egy további mód a kompozit filmek kialakítására) alakítottunk ki. A 7. példából kitűnt, hogy ezüstből antimikrobiális hatású bevonatot alakíthatunk ki, ha a porlasztást 1% oxigéntartalmú argonnal végezzük [0,5 kW, 5,3 Pa (40 mTorr), 100 mm anód/katód távolság és 20 °C, ebben az esetben a gátlási zóna értéke 11 mm].

Ha munkagázként argont és 20 tömeg% oxigént alkalmazunk, és a porlasztást az alábbiakban részletezett körülmények között végezzük, a gátlási zóna értéke 6–12 mm. Ez jelzi, hogy a gőzölés felvitel során a reaktív atmoszféra eredményezi az antimikrobiális film kialakítását igen széles felviteli műveleti paraméterek esetén.

6. táblázat
Porlasztási körülmények

Céltárgy:	20,3 cm átmérőjű, 99,99% Ag
Munkagáz:	80/20 t% Ar/O ₂
Munkagáz nyomás:	0,3–6,7 Pa (2,5–50 mTorr)
Össz-tömegáram:	700 sccm
Teljesítmény:	0,1–2,5 kW
Szubsztrátum-hőmérséklet:	–5–20 °C
Anód/katód távolság:	40–100 mm
Alapnyomás:	kevesebb mint 5×10^{-4} (4×10^{-6} Torr)

12. példa

E példában bemutatjuk, hogy a találmány szerinti bevonatok a baktériumok igen széles spektrumával szemben antimikrobiális hatásúak.

Összesen 171 különböző baktériummintát vizsgáltunk, ez 18 nemzetséget és 58 fajt foglal magában, ezeket a Provincial Laboratory of Public Health for Northern Alberta-tól szereztük be. A mintákat gyorsan lefagyasztottuk 20%-os főlőzött tejben és –70°-on tároltuk több hónaptól több évig terjedő időtartamig. Kényes organizmusokat, amelyek nem valószínű, hogy a standard Kirby–Bauer érzékenységi vizsgálat során alkalmazott körülmények között tenyészének, nem alkalmaztunk.

Mindegyik lefagyasztott mintát megkapartunk egy steril pamuttamponnal és vér agar lemezre (BAP) inokuláltuk. A lemezeket 1 éjszakán át 35 °C hőmérsékleten inkubáltuk. A következő reggelen elválasztot-

tuk a kolóniákat és másodlagos tenyésztést végeztünk friss BAP-n, majd 1 éjszakán át 35°-on a lemezeket inkubáltuk. A következő napon az organizmusokat Kirby-Bauer érzékenységi vizsgálatnak vetettük alá az alábbiak szerint.

Azonos morfológiai típushoz tartozó négy vagy öt kolóniát (többet, ha a kolóniák kicsik) elválasztottunk mindegyik BAP másodlagos tenyésztről és külön csövekbe inokuláltuk, amelyek mindegyike körülbelül 5 ml tripszines szója húsleves (TSB) tartalmazott. A húsleveseket 35 °C hőmérsékleten 2–3 órán át inkubáltuk. Ezen idő után a legtöbb húsleves kultúra zavarossága vagy elérte vagy meghaladta a 0,5 McFarland standard zavarosságát. A zavarosabb mintákat steril sóoldattal hígítottuk, hogy szemre a standarddal összemérhető zavarosságot kapjunk. A zavarosság vizuális értékelésének megkönnyítésére a csöveket fehér háttér előtt vizsgáltuk, amely kontrasztként egy fekete vonalat tartalmazott.

Az organizmusok kis száma (*Streptococcus* és *Corynebacterium*) nem tenyészik jól TSB-ben. Ezen húslevesek zavarossága inkubálás után kisebb mint a 0,5 McFarland standardé. További BAP másodlagos tenyésztről származó kolóniákat inokuláltunk ezekbe a csövekbe, hogy a zavarosság értékét körülbelül a standardét megközelítő értékre emeljük.

15 perccel a baktériumszuszpenziók zavarosságának beállítása után steril pamuttampont merítettünk mindegyik húslevesbe. A felesleges folyadékot a tamponnak a cső pereméig történő mozgatásával eltávolítottuk. Az inokulátumot Mueller Hinton (MH) agar lemezre vittük, a tampont vonalkázással mindhárom irányban eloszlatva a teljes agar felületen. Ezután három 1 cm × 1 cm-es ezüst bevonatú szilícium-dioxid lemezeket vittünk mindegyik MH lemezre, és a lemezeket megfordítottuk és 1 éjszakán át 35°-on inkubáltuk. A bevonatokat porlasztással alakítottuk ki a következő paraméterek alkalmazásával, a bevonatokról XRD analízissel kimutattuk, hogy az ezüst/ezüst-oxid kompozit film:

Céltárgy:	20,3 cm átmérőjű, 99,99% Ag
Munkagáz:	80/20 t% Ar/O ₂
Munkagáz nyomás:	5,3 Pa (40 mTorr)
Össz-tömegáram:	700 sccm
Teljesítmény:	0,1 kW
Szubsztrátum-hőmérséklet:	20 °C
Anód/katód távolság:	40–100 mm
Alapnyomás:	2,7 × 10 ⁻⁴ Pa (2 × 10 ⁻⁶ Torr)
Katód/anód távolság:	40 mm

A kontrollorganizmusok BAP tenyészeteit a Provincialis Laboratóriumtól szereztük be, ezek a következők voltak: *Staphylococcus aureus* ATCC 25923; *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 27853; *Escherichia coli* ATCC 25922; *Enterococcus faecalis* ATCC 29212, ezeket alkalmaztuk az MH agar minőségének ellenőrzé-

sére. A tenyészeteiket hasonlóképpen kezeltük, mint a vizsgálati organizmusokat, kivéve, hogy standard antibiotikus lemezeket alkalmaztunk az ezüsttel bevont lemezek helyett, és ezt helyeztük az MH agaron elhelyezett baktériumtenyészetekre. Ezen organizmusok szerint az MH agar alkalmas a standard ZOI-vizsgálatokhoz.

16–18 órás, 35°-on végzett inkubálás után mértük mm-ben az ezüstlemezek vagy az antibiotikus tárcsák körüli gátlási zóna nagyságát. Számoltuk a korrigált zónák értékét oly módon, hogy levontuk a lemez méretét (1 cm) az össz-zóna méretéből. A reprezentatív gátlási zóna értékeket a következő 7. táblázatban foglaljuk össze.

7. táblázat

Különböző mikroorganizmusok érzékenysége az ezüst* bevonatú szilikon lemezekre

Organizmus	Forrás	Korrigált gátlási zóna (mm)
<i>Staphylococcus epidermidis</i> RC-455	vér	10
<i>Bacillus licheniformis</i> R-2138	sípcsont	6
<i>Corynebacterium sp</i> R-594	lábszár	10
<i>Listeria monocytogenes</i> R-590	vér	5
<i>Enterococcus faecalis</i> SR-113	csont	5
<i>Streptococcus bovis</i> SR-62	vér	10
<i>Escherichia coli</i> R-1878	vizelet	11
<i>Klebsiella ozonae</i> R-308/90	has	10
<i>Enterobacter cloacae</i> R-1682	ismeretlen	8
<i>Proteus vulgaris</i> 3781	vizelet	4
<i>Providencia stuartii</i> U-3179	vizelet	8
<i>Citobacter freundii</i> U-3122/90	vizelet	7
<i>Salmonella tryphimirium</i> ER-1154	vizelet	6
<i>Serratia marcescens</i> R-850	köpet	6
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> U-3027	vizelet	10
<i>Xanthomonas maltophilia</i> 90-10B	ismeretlen	9
<i>Aeromonas caviae</i> R-1211	seb	5
<i>Branhamella catarrhalis</i> R-2681	ismeretlen	12

*Gőzölt ezüstréteg

13. példa

Ebben a példában bemutatjuk a tantál adhéziós réteg alkalmazását a találmány szerinti bevonatokhoz. A tantálról ismert, hogy egy olyan anyag, amely egy köztes rétegeként fokozza egy vékony filmréteg adhézióját a szubsztrátumokhoz. A vizsgálatoknál a következőket alkalmaztuk: rozsdamentes acél (316) (1×1 cm méretű), szilícium 1,7×0,9 cm méretű és latex cső 5 cm méretű minta formájában, ezeket etanolban letisztítottuk, majd a vizsgálati szakasz felét porlasztással bevontuk vékony rétegben (körülbelül 100 Å) Ta filmmel, mielőtt az antimikrobiális hatású ezüst filmet felvittük. A vizsgálati részek második csoportjánál a bevonást csak antimikrobiális Ag filmmel végeztük. A rétegelési körülményeket a következőkben foglaljuk össze. Mindegyik vizsgálati szakasz azonos antimikrobiális aktivitást mutatott, a Ta bevonatú szakaszok adhéziós tulajdonságai jobbak voltak, mint a kezeletlen részeké. Az adhéziós tulajdonságokat az ASTM/D 3359-87 szabvány előírásai szerint végeztük.

Porlasztási paraméterek

Céltárgy:	20,3 cm átmérőjű, 99,99% Ta
Munkagáz:	99/1 t% Ar/O ₂
Munkagáz nyomás:	1,3 Pa (10 mTorr)
Össz-tömegáram:	700 sccm
Teljesítmény:	0,5 kW
Katód/anód távolság:	100 mm
Szubsztrátum-hőmérséklet:	20 °C

5

10

15

20

25

30

Céltárgy:	20,3 cm átmérőjű, 99,99% Ag
Munkagáz:	99/1 t% Ar/O ₂
Munkagáz nyomás:	5,3 Pa (40 mTorr)
Össz-tömegáram:	700 sccm
Teljesítmény:	0,5 kW
Katód/anód távolság:	40 mm
Szubsztrátum-hőmérséklet:	20 °C

14. példa

DC magnetron porlasztással ezüstöt vittünk fel 20,3 cm átmérőjű, 99,98% tisztaságú katódrol egy szilícium és alumínium-oxid lemezre vízzel nedvesített kereskedelmi argongáz mint munkagáz alkalmazásával, ennek össz-tömegaránya 700 sccm. Az argon nedvesítést úgy végeztük, hogy az argongázt keresztülvezettük két darab 3 literes szobahőmérsékletű vizet tartalmazó lombikon és egy üres, üveggyapottal megtöltött lombikon a felesleges folyadék abszorbeálására, mielőtt a gázt a porlasztó egységbe vezetnénk.

A porlasztási paramétereket és a porlasztott ezüstfilm révén nyert gátlási zóna értékeket a következőkben foglaljuk össze. Az ezüstreteg esetében, amely normális körülmények között nem mutat antimikrobiális hatást, ha vízzel nem kezelt argon alkalmazásával porlasztjuk, a munkagázként argon/víz gőzkeverék alkalmazásával végezve a porlasztást, a korrigált gátlási zóna értéke 8 mm.

8. táblázat

Az antimikrobiális rétegek DC magnetron porlasztásánál alkalmazott paraméterek

Munkagáz	Munkagáz nyomása	Teljesítmény	Szubsztrátum-hőmérséklet	Anód/katód távolság	Korrigált ZOI
Kereskedelmi argon	1,3 (10)	0,5 kW	-10 °C	100 mm	0 mm
H ₂ O-n átvezetett Ar	1,3 (10)	0,5 kW	-10 °C	100 mm	8 mm

15. példa

E példában bemutatjuk a besugárással aktivált találmány szerinti bevonatokat.

1,9×0,7 cm szilícium lemezeket 3000 Å vastagságban bevonunk fémezüsttel DC magnetron porlasztás alkalmazásával a következő paraméterek mellett:

Porlasztási paraméterek

Céltárgy:	20,3 cm átmérőjű, 99,99% Ag
Munkagáz:	99/1 t% Ar/O ₂
Munkagáz nyomás:	5,3 Pa (40 mTorr)
Össz-tömegáram:	700 sccm
Teljesítmény:	0,5 kW

45

50

55

60

Szubsztrátum-hőmérséklet:	21 °C
Katód/anód távolság:	100 mm

A bevont lemezeket négy csoportra osztottuk és különböző dózisu gamma-sugárással besugároztuk, a dózisok értéke a következő: 0, 1, 2 és 4 megarad ⁶⁰Co forrás alkalmazásával, Isomedix Inc., Morton Grove, Ill., USA. A mintákat általában merőlegesen helyeztük el a bejövő sugáráshoz viszonyítva. A besugárzás után vizsgáltuk a minták biológiai aktivitását (antimikrobiális hatását) a gátlási zóna meghatározásával Mueller Hinton agaron (Difco, Mi) S. aureus (ATCC# 25923) alkalmazásával az előző példákban leírtak szerint. A kapott eredményeket a 9. táblázatban foglaljuk össze.

9. táblázat
 Gammasugárzás hatása az antimikrobiális bevonatok
 biológiai aktivitására

Gammasugárzás dózisa (megarad)	Korrigált gátlási zóna (mm)
0	11
1	14
2	17
4	20

A kapott eredmények általában egy log dózis válasz összefüggést mutatnak a besugárzási dózis és a megfigyelt biológiai válasz között. Ez azt mutatja, hogy a gammasugárzás tovább aktiválta a találmány szerinti bevonatokat és fokozta az antimikrobiális hatást.

A kísérletet megismételtük oly módon, hogy az antimikrobiális filmeket parallel helyeztük a bejövő sugárzásra. Ez az orientáció lényegesen csökkentette az aktiválás mértékét úgy, hogy a gátlási zónák nagyságában nem mutatkozott növekedés a kontrollhoz viszonyítva, amelyet nem sugároztunk be.

16. példa

E példában bemutatjuk a találmány szerinti antimikrobiális bevonatok gammasugárzással való aktiválását, amely besugárzást közvetlenül dielektromos anyag szomszédságában végzünk.

2,5 cm × 2,5 cm méretű, nagy sűrűségű polietilén szitaszövetet (amelyet égési sebeknél alkalmazunk kötszerként) porlasztással bevonunk fémzüsttel a 15. példában leírt paraméterek alkalmazásával, azzal a különbséggel, hogy a teljesítmény értéke 0,1 kW. A bevont anyagot ezután merőleges orientációval a 15. példában leírtak szerint besugározzuk 4 megarad dózissal. Ezután meghatározzuk szintén a 15. példa szerinti biológiai aktivitást. A kontrollminták esetén (ezüst bevonat besugárzás nélkül) a korrigált ZOI értéke 10 mm, míg a besugárzott mintáké 14 mm.

A bevonatos szitaszövetek további mintáit besugároztuk, miközben két 2,5 cm × 2,5 cm méretű szilícium lemezke közé rétegeltük, amelyek mindegyike 1000 Å vastagságú termikusan növesztett oxidréteget tartalmazott, ezt az Alberta Microelectronics Centre, Edmonton, Alberta cégtől szereztük be. Ezeket a mintákat vizsgáltuk biológiai aktivitásra és ennek értéke 26 mm korrigált ZOI. Anélkül, hogy bármilyen elmélet-hez kötődnénk, úgy gondoljuk, hogy a szilícium lemezek elektron forrásként szerepelnek, amelyek szóródással jutnak el az antimikrobiális bevonatokhoz és tovább növelik az antimikrobiális hatást.

Ezüstlemez anyagot vizsgáltunk annak meghatározására, hogy vajon az is aktiválható és antimikrobiális hatásúvá tehető gammasugárzással. A közönséges ezüstlemez mintát 140 °C hőmérsékleten 90 percen át hőkezeltük levegőn, majd besugároztuk 4 megarad dózissal. Ezután vizsgáltuk a biológiai aktivitást, de ZOI nem alakult ki. Ez úgy tűnik, azt jelzi, hogy a közönséges ezüst a normál elrendezésű kristályos állapotában

túl kevés a találmány szerinti eljárással aktiválható atomos hibahelyet tartalmaz.

17. példa

5 E példában bemutatjuk, hogy azok az antimikrobiális bevonatok, amelyek az antimikrobiális hatáshoz nem elegendő mennyiségű atomos rendezetlenséget tartalmaznak, tovább aktiválhatók gammasugárzással a találmány szerinti eljárással.

10 Szilícium lemezekre ezüstfilmet porlasztunk a 15. példában leírtak szerint, kivéve, hogy a gáznomás értéket 5,3 Pa-ról 0,3 Pa-ra csökkentettük, és ez a bevonatokban kisebb mértékű atomos rendezetlenséget eredményezett. Az ezüstfilmeket ezután 4 Mrad dózissal gammasugárzással besugároztuk a 15. példában leírtak szerint. A besugárzott és kontrollfilmek biológiai aktivitását egyaránt meghatároztuk. A kontrollfilmek esetében a korrigált ZOI-érték 1 mm, míg a besugárzott bevonatok esetében ez 10 mm. Ez az eredmény jelzi, hogy az olyan antimikrobiális anyagok, amelyek előállításánál során a kialakult atomos rendezetlenség mértéke nem elegendő az antimikrobiális hatás létrehozásához, a rétegek gammasugárzással végzett besugárzással aktiválhatók és így antimikrobiális aktivitásúvá tehetők.

25

18. példa

E példában bemutatjuk a komplex ezüstionok kialakítását, amelyek az Ag⁺ ionoktól eltérőek, és amelyek igen hatásosan képesek antimikrobiális hatást létrehozni. A példa összehasonlító diffúziós és gátlási zóna adatokat szolgáltat a különböző ezüst oldatok esetére.

Az oldatokat úgy alakítottuk ki, hogy 10 000 ppm Ag-t biztosítanak AgNO₃, Ag(NH₃)₂⁺, Ag(CN)₂⁻, Ag(S₂O₃)₂³⁻ és Ag(protein) formájában.

35 Az ezüstoldatokat a következőképpen állítottuk elő:

1) Ag(S₂O₃)₂³⁻: 2,66 AgCl-t feloldottunk 150 ml ionmentesített vízben, hozzáadtunk 17,22 g Na₂(S₂O₃)-at, és a térfogatot ionmentesített vízzel 200 ml-re kiegészítettük.

40

2) Ag(CN)₂⁻: azonos térfogatú 12,5 g/l AgCN-t és 50 g/l KCN oldatot elkevertünk.

45

3) Ag(protein): két ezüst proteinmintát vizsgáltunk. Ezüst proteinport (0,25 g Sigam S-6767, lot# 121H3437, 25% Ag) adagoltunk 10 ml ionmentesített vízhez. Ezüst proteinport (1,25 g Sigma S-9017 lot# 33H3456, 8% AG) adagoltunk 10 ml ionmentesített vízhez.

50

4) Ag(NH₃)₂⁺: ezüst-nitrátot adagoltunk ammónium-hidroxidhoz, amikor is fekete csapadék képződik, ehhez az oldathoz cseppenként további ammónium-hidroxidot adagolunk, amíg a csapadék ismételen feloldódik, és ekkor komplex ezüstion Ag(NH₃)₂⁺ marad az oldatban.

55

Kontrolloldatokat is előállítottunk, amelyek a vizsgálandó oldatokkal azonos koncentrációban tartalmaztak nitrátot, ammóniát, cianidot és tioszulfátot. A vizsgálandó oldatok esetében meghatároztuk az antimikrobiális hatást a gátlási zóna meghatározásával. Egy sensi disc-et (cellulóz, 6 mm átmérő), amely 25-

25 ml-t tartalmazott mindegyik vizsgálati oldatból, egy MHA (Difco media) lemez közepére helyeztünk. A sensi disc-ben lévő ezüstkomplexeket vagy ionokat hagytuk 4 órán át az MHA lemezre diffundálni 37 °C hőmérsékleten végzett inkubálás közben. 4 óra elteltével a sensi disc-et a lemezről eltávolítottuk és meghatároztuk az ezüsttartalmát neutronaktivációs analízissel (NAA, University of Alberta, Slowpoke Ractor Facility). További lemezeket alkalmaztunk a gátlási

zóna meghatározására *S. aureus*-szal szemben mindegyik, a sensi a disc-ben lévő ezüstkomplex vagy ion esetén. Az agar mintákat a lemez két különböző helyéről vettük, a gátlási zóna szélétől és a disc alatti részről. Az agar mintákat NAA alkalmazásával vizsgáltuk ezüsttartalomra. Vizsgáltuk a kontrolloldatok antimikrobiális hatását is, és ezeknél gátlási zónát nem tudtunk meghatározni. A kapott eredményeket a 10. táblázatban foglaljuk össze.

10. táblázat
Ag⁺ ion antimikrobiális hatása a komplex ezüstionokhoz viszonyítva

Vizsgálati oldat	ZOI (mm)	Ezüsttartalom (ppm)		
		a disc-ben	a disc alatt	a ZOI szélénél
Ag(NO ₃) ₃	6	9000	100	1,8
Ag(NH ₃) ₂ ⁻	18	7300	221	1,7
Ag(CN) ₂ ⁻	70	1400	420	4,3
Ag(S ₂ O ₃) ₂ ³⁻	36	*	*	*
Ag(protein)	6	*	*	*

* nem mérve

A fenti eredményekből kitűnik, hogy azon ezüstsók vagy vegyületek esetében, amelyekről ismert, hogy Ag⁺ ionokká disszociálnak (például ezüst-nitrát és ezüst proteinek) az antimikrobiális hatás korlátozott (6 mm ZOI). Az antimikrobiális hatás nagyobb olyan ezüst kompozíciók esetében, amelyekből az Ag⁺ iontól eltérő ezüst komplex ionok szabadulnak fel [például: Ag(NH₃)₂H⁺, Ag(CN)₂⁻ és Ag(S₂O₃)₂³⁻]. Látható az is, hogy az ezüst komplex ionok inkább képesek az agar közegbe bediffundálni, mint az Ag⁺ ionok és így antimikrobiális hatást biztosítanak az ezüstforrástól távol is.

Anélkül, hogy bármilyen elméletre kötődne, úgy gondoljuk, hogy az Ag⁺ ion kevésbé hatásos antimikrobiális anyag, mivel könnyen kiválik, ha az agar közegben kloridionok vannak jelen. Ugyanakkor, az

ezüst komplex ionok nagyobb mértékű antimikrobiális hatást mutatnak és sokkal gyorsabban diffundálnak. Az ezüst komplex ionok továbbá nem válnak ki kloridionok jelenlétében és így módon ezek alkalmasabbak ipari rendszerekben vagy orvosi eszközöknél történő alkalmazásra, amelyeknél valószínű, hogy érintkezésbe kerülnek kloridionokat tartalmazó folyadékokkal.

19. példa

E példában összehasonlító diffúziós adatokat és gátlási zóna adatokat mutatunk be néhány ezüst antimikrobiális bevonatra vonatkozóan.

Három ezüstfilmet alakítottunk ki porlasztással a 11. táblázatban összefoglalt paraméterek alkalmazásával.

11. táblázat

Porlasztási paraméterek	Film 1	Film 2	Film 3
Céltárgy (20,3 cm dia)	99,99%	99,99%	99,99%
Munkagáz	99/1 t% Ar/O ₂	99/1 t% Ar/O ₂	99/1 t%
Munkagáz nyomás	0,7 Pa	5,3 Pa	5,3 Pa
Össz-tömegáram	700 sccm	700 sccm	700 sccm
Teljesítmény	0,5 kW	0,5 kW	0,05 kW
Szubsztrátum-hőmérséklet	21 °C	21 °C	21 °C
Anód/katód távolság	100 mm	100 mm	100 mm

A bevonatok antimikrobiális hatását a ZOI meghatározásával vizsgáltuk az előző példákban leírtak szerint. Az ezüsttartalmat NAA alkalmazásával határoztuk meg

4 óras agar közegben való diffúzió után a 18. példában leírtak szerint. Az összehasonlító eredményeket a 12. táblázatban foglaljuk össze.

12. táblázat
Ezüst bevonatok antimikrobiális hatása

Vizsgált film	Ag fajtája	ZOI (mm) (korr.)	Ezüsttartalom (ppm)	
			a film alatt	a ZOI szélénél
Film 1	Ag ⁺	2	35	0,8
Film 2	AgX ¹	12	8,5	0,7
Film 3	Ag ⁺ +AgX ¹	12	654	0,4

¹ AgX jelentése ezüst komplex ion vagy ionpár.

A Film 1 esetén, amelyből túlnyomórészt Ag⁺ ionok szabadulnak fel, a kapott ZOI értéke kicsi, mivel az ezüst AgCl formájában kivált a film alatt. A Film 2 esetében nagyobb ZOI-értéket mértünk (6-szoros) 1/4 mennyiségű ezüst kicsapódása mellett a lemezke alatt. Ez azt jelenti, hogy az Ag⁺ iontól eltérő ezüst komplex ion alakult ki, és ez sokkal gyorsabban diffundál. Úgy gondoljuk, hogy a diffúzió a komplex ezüstion természetétől függően gyorsítva van. A Film 3 esetén több ezüst szabadul fel, mint a Film 1 vagy 2 esetén, de az ezüst Ag⁺ formájában van jelen, ami a film alatt AgCl-ként kicsapódik. Azonban a ZOI nagysága jelzi, hogy az Ag⁺ ion mellett az Ag⁺ ionnál nagyobb mozgékonyabb komplex ezüstion is képződött. Úgy gondoljuk, hogy egy vagy több negatív ezüst-hidroxi-ion [Ag(OH)₂⁻, Ag₂(OH)₃⁻ vagy Ag₃(OH)₄⁻] képződött. Ha klorid is jelen van az agar közegben, negatív ezüst-hidroxi-klór komplexek is képződhetnek.

20. példa

E példában bemutatjuk az ezüst-cianid komplex ionjainak előállítását, valamint az ilyen ionok antimikrobiális hatását.

Galvánozásnál általánosan használt ezüst-cianid fűrdőt vizsgáltuk antimikrobiális hatásra, ehhez 25 µl mennyiségű fűrdőt alkalmaztunk egy sensi disc-en a ZOI vizsgálatához. Az ezüst-cianid fűrdő 37 g/l ezüst-cianidot, 45 g/l kálium-cianidot és 30 g/l kálium-karbonátot tartalmaz. A kapott ZOI betakarta a teljes lemezt, jelezve, hogy a korrigált ZOI értéke nagyobb, mint 94 mm. Az AgCN fűrdőben a maximálisan hozzáférhető ezüst mennyisége 30 000 ppm. Az előző munkákból ismert, hogy ennél a koncentrációnál az AgNO₃ 6 mm-nél nagyobb ZOI-értéket nem eredményezett. A cianidion hatását önmagában is vizsgáltuk úgy, hogy 25 µl, 45 g/l KCN-oldatot egy sensi disc-be vittük, és meghatároztuk a ZOI-értéket. Ebben az esetben a korrigált ZOI-érték 12,5 mm volt. A 37 g/l töménységű desztillált vízzel készült AgCN-oldat eseté-

ben is vizsgáltuk a ZOI értékét, itt a korrigált érték 14 mm volt.

Az ezüstionok és cianidionok aránya a fűrdőben 0,37:1. Ez kedvez a negatív ezüst-cianid komplexek [Ag(CN)₂⁻ vagy AgCN(aq)] kialakulásának ionpár formájában. A fenti eredményekből kitűnik, hogy a komplex ezüstionok antimikrobiális hatásúak és megnövekedett mozgékonyabbak az agar tápközegben.

Vékony szűrőpapír csíkokat kezeltünk 50 µl mennyiségben vagy ezüst-nitrát-oldattal (10 000 ppm Ag) vagy kálium-cianid-oldattal (6400 ppm CN⁻). Az így kapott csíkokat MHA-lemezen standard ZOI-vizsgálatnak vetettük alá. Az ezüst-nitrát kontrollcsíkok esetében a korrigált ZOI-érték 8 mm, míg a KCN kontrollcsíkok esetén ZOI nem mutatkozott. Ha az ezüst-nitrát és kálium-cianid csíkokat MHA lemezen egymáshoz 90°-os szögben helyeztük el, a korrigált ZOI-érték 30 ml az ezüst-nitrát és 22 mm a kálium-cianid csík esetén.

Ebből az eredményből kitűnik, hogy az ezüst-nitrát és kálium-cianid kombinációjából származó komplex ezüstion nagyobb antimikrobiális hatással rendelkezik, mint az oldatok önmagukban.

21. példa

E példában bemutatjuk az ezüst-klorid komplex ezüstionjának antimikrobiális hatását.

Ezüst-kloridot 0,2 g-os pelletékké sajtoltunk 413 550 kPa nyomással és MHA lemezen a standard ZOI-vizsgálatnak vetjük alá. 8 mm értékű zónát nyerünk. 0,15 g AgCl és 0,05 g NaCl keverékét ugyancsak pelletékké sajtoltuk a fenti nyomással és hasonlóképpen vizsgáljuk, ebben az esetben 24 mm értékű zónát mérünk.

A hozzáférhető kloridion megnövekedett koncentrációja kedvez az Ag(Cl)₂⁻ a komplex ezüstion kialakulásának, ezt mutatja a megnövekedett antimikrobiális hatás az AgCl-hez viszonyítva.

Ezüst-nitrát-oldatot (10 000 ppm Ag) vizsgáltunk sensi disc-ben (25 µl) a ZOI-érték meghatározására, en-

nél a vizsgálatnál 6 mm értékű zónát mértünk. Hasonló koncentrációjú AgNO_3 -oldatot vizsgáltunk agar lemezen, amelyet 5% NaCl-lel kiegészítettünk. Ebben az esetben 20 mm-es zónát mértünk, jelezve a megnövekedett antimikrobiális hatást. Az 5% NaCl-lel kiegészített kontroll agar lemez esetén bakteriális növekedés gátlást nem figyeltünk meg (*S. aureus*).

Úgy gondoljuk, hogy a klordion magasabb koncentrációja kedvez az $\text{Ag}(\text{Cl})_2^-$ komplex ezüstion kialakulásának. Ez az anyag háromszor nagyobb mikrobaellenes hatást mutat az ezüst-nitrátból származó Ag^+ hatásosságához viszonyítva.

22. példa

Vizsgálatok állatokon, irritáció

Primer bőrirritációs vizsgálatot végeztünk New Zealand White (NZW) nyulakon a találmány szerinti mikrobaellenes fémmel bevont géz alkalmazásával. A bevonatot USP VII típusú gézre vittük fel a 7. példában leírt paraméterek alkalmazásával, a munkagáz 99/1 tömeg% Ar/O_2 volt.

A bevonatos gézeket a New Zealand White nyulak csiszolt vagy csiszolatlan bőrére helyeztük. 24 óra elteltével a gézt eltávolítottuk és a helyét erythemára és ödémára vizsgáltuk 24, illetve 48 órával az eltávolítás után.

Mindegyik állat életben maradt a vizsgálat befejeztéig. Erythemát és ödémát vagy fertőzést egyikenél sem figyeltünk meg. Ebből arra a következtetésre jutottunk, hogy a géz nem váltott ki helyi irritációt a hím vagy nőstény NZW nyulak bőre esetén.

23. példa

Vizsgálatok állatokon, érzékenység

Hertley tengerimalacok érzékenységét vizsgáltuk az USP VII típusú, találmány szerinti antimikrobiális fémbevonattal ellátott géz alkalmazásával. A gézen a bevonatokat a 7. példa szerint alakítottuk ki 99/1 tömeg% Ar/O_2 munkagáz alkalmazásával. A hasított adjuváns (split adjuvant) módszert alkalmaztuk, mivel a vizsgálati anyag nem injekciózható, és a szárazjég alkalmazása kívánt területen a legközelebből szimulálja a klinikai körülményeket. A vizsgálat kimutatta, hogy az állatoknál a bevonatos géz nem váltott ki erythemát vagy ödémát, sem fertőzést. Az állatok mindegyike túlélte a vizsgálatot.

A Hartley tengerimalacok esetében a bevonatos géz a bőrön nem eredményezett helyi érzékenységet a hasított adjuváns vizsgálat esetén.

24. példa

E példában bemutatjuk az ezüstpor/NaCl keverékek komplex ezüstionokból – feltehetően AgCl_2^- – származó antimikrobiális hatását.

Ezüstpor (1 μm) és NaCl (25%) keverékekből pelletet állítottunk elő a következő táblázatban összefoglalt paraméterek szerint. Az antimikrobiális hatást a pelletek gátlási zónájának meghatározásával vizsgáljuk. Összehasonlításul sajtolt ezüstport alkalmaztunk. A kapott eredményeket a 13. táblázatban foglaljuk össze.

13. táblázat
Ezüstpor/NaCl antimikrobiális hatás

Pellet	Sajtolás (kg)	ZOI
Ag + 25% NaCl	454 (1000)	26 mm
Ag + 25% NaCl	1361 (3000)	20 mm
Ag + 25% NaCl	2268 (5000)	19 mm
Ag por	454 (1000)	<1 mm

25. példa

E példában bemutatjuk a porlasztással felvitt, jó antimikrobiális hatású (korrigált gátlási zóna CZOI) ezüstfilmek szerkezeti és kémiai jellemzői, a gátlási zóna vizsgálatokat az előző példákban ismertetett módon végezzük. A filmeket porlasztással állítottuk elő 20,3 cm átmérőjű sík ezüst magnetron céltárgy alkalmazásával szilícium lapka felhasználásával (100 mm távolság a céltárgytól) a 14. táblázatban összefoglalt paraméterek felhasználásával. Az össz gáz-tömegáram 700 sccm. A szubsztrátum-hőmérséklet és az ezüst olvadáspontja (1234 K) közötti arány, T/T_m értéke kisebb mint 0,3 a film vastagsága nominálisan 3000 Å és a beesési szög minden esetben 90° (normál beesési szög). A felvitt ezüstréteg jellemzőit, valamint a hőkezelés utáni tulajdonságokat (hőkezelés levegőn 140°-on 90 percig) szintén összefoglaljuk. Megadjuk a filmek szerkezeti jellemzőit (szemcseméret, hibahelyek típusa, átkristályosodás), valamint kémiai tulajdonságait (adalekkoncentráció, ahol az adalék atomos O%-ra vagy oxidtartalomra vonatkozik), valamint az elektrokémiai maradék potenciált). A kapott eredményeket a 15. és 16. táblázat tartalmazza.

Az adalék anyag koncentrációját a filmben röntgensugár fotoelektron spektroszkópiával (XPS) és másodlagos iontömeg spektrometriával (SIMS) határoztuk meg. Az XPS eljárásnál monokromatizált Al K α röntgensugarat alkalmaztunk beeső sugárként. A 4 kV Ar ionsugarat 2 mm \times 2 mm-es területen rasztereztük a felületi szennyeződések eltávolítása érdekében és a friss felületet vetettük alá az XPS analízisnek. Az SIMS analízishez 1,25 kV-os pozitív cézium ionsugarat alkalmaztunk. Az XPS és SIMS adatokkal nyert, számítógéppel feldolgozott adalék koncentráció értékeket a 15. és 16. táblázatok tartalmazzák, mind a felvitt, mind a hőkezelt filmekre vonatkozóan. Látható, hogy a találmány szerinti, biológiailag aktív ezüstfilmek egyik előnyös jellemzője az adalék jelenléte. Az XPS és SIMS adatokból kitűnik, hogy az adalék, amely a jelen esetben oxigén vagy ezüst-oxid és oxigén, nem kötődik kémiaiilag az ezüst atomokhoz a tömb (bulk) film esetén. Továbbá, az adalék mint oxigén, olyan mennyiségben épül be, amely meghaladja szobahőmérsékleten az ezüstben a szilárd fázisban való oldhatóságot.

Mind a felvitt, mind a hőkezelt filmek szemcseméretét a transzmissziós elektronmikroszkóp (TEM) alapján nyert képből határoztuk meg. Ezeket az adatokat a 10. és 11. táblázatokban foglaljuk össze, ezek szerint a

találmány szerinti antimikrobiálisan aktív ezüstfilmek átlagos részecskemérete kisebb mint 200 nm. A felvitt aktív filmek esetén a felvitel után az átlagos részecskemérete kisebb mint 140 nm. A még aktívabb filmek esetén a felvitel után az átlagos részecskeméret kisebb mint 90 nm. Továbbá, a nagy felbontású transzmissziós elektronmikroszkópos felvételekből kitűnik, hogy a rekrisztallizáció (Trec) 90 °C körüli hőmérsékleten indul. Ezen finom szemcsézetű, biológiailag aktív filmek szemcsenövekedése jóval $0,33 T_m$ érték alatt következik be, ahol T_m jelentése az ezüst olvadáspontja K^o-ban, ez különösen 140 °C alatti hőmérséklet. Általában a rekrisztallizáció eliminálja a mikrobaellenes hatást. Azonban nagyobb ezüst-oxid-tartalmú bevonatok esetén (bevonat 3 és 6) a mikrobaellenes hatás hőkezelés után is megmarad. Úgy gondoljuk, hogy az oxid jelenléte elegendő atomos rendezetlenséget biztosít ahhoz, hogy az antimikrobiális hatás hőkezelés után is megmaradjon.

A TEM analízis továbbá kimutatta, hogy a biológiailag aktív ezüstfilmek számos növekedési ikerkristályt tartalmaznak. 140 °C hőmérsékleten 90 percig végzett hőkezelés hatására ezek a növekedési ikrek eltűnnek és hőkezelési ikrek jelennek meg. Ez utóbbi ikrek azonban a részleges kilágyulás, rekrisztallizáció és szemcsenövekedés eredményei, ami az ezüstfilmet alacsonyabb energiaállapotúvá alakítja. Nyilvánvalóan a felvitt ezüstfilmek, együtt az ezzel kapcsolatos növekedési iker kristályokkal, amelyek ilyen szemcsenövekedésen keresztül mennek, magas energiaállapotban vannak. Ily módon az előbb említett hibahelyek, amelyek a felvitt filmekben jelen vannak, megkülönböztető jellemzői a

találmány szerinti antimikrobiális hatású filmeknek. Az 1. és 2. ábrán bemutatjuk a TEM mikroszkópai felvételeket, amelyekből kitűnik a szemcséméret, valamint a megfigyelt ikerkristályok jelenléte a felvitt filmben, valamint a hőkezelt ezüstfilmekben.

Az ezüstfilmek maradék potenciál értékét 1 molos kálium-hidroxid (1 mol KOH) oldatban határoztuk meg telített kalomel elektród (SCE) mint referencia elektród alkalmazásával. A 15. és 16. táblázatokból kitűnik, hogy az ezüstfilmek csak akkor mutatnak antimikrobiális tulajdonságot, ha a maradék potenciál értéke pozitív. Negatív maradék potenciál esetén biológiai aktivitást nem figyeltünk meg.

14. táblázat

Porlasztással felvitt antimikrobiális ezüstrétegek növekedési paraméterei

Minta száma	Növekedési paraméterek		
	Gáz-összetétel	Nyomás Pa (mTorr)	Teljesítmény (kW)
1	99% Ar, 1% O	1,3 (10)	0,10
2	99% Ar, 1% O	1,3 (10)	0,50
3	99% Ar, 1% O	5,3 (40)	0,05
4	99% Ar, 1% O	5,3 (40)	0,10
5	99% Ar, 1% O	5,3 (40)	0,50
6	80% Ar, 20% O	5,3 (40)	0,10

15. táblázat

Porlasztással felvitt antimikrobiális hatású ezüstbevonatok szerkezeti jellemzői

Növekedési paraméter	Felvitelkor				
Minta száma	Szemcséméret (nm)	Adalék Koncentráció Atom% O	Maradék potenciál mV (vs SCE) ¹	Hibahely	CZOI (nm)
1	37	5,5	+125	Növekedési ikrek	9
2	148	0	-342	-	2
3	21	2,0*	+150	Növekedési ikrek	10
4	19	8,0	+135	Növekedési ikrek	7
5	41	3,4	+131	Növekedési ikrek	9
6	22	58,0*	+146	-	8
Ezüst tömb	>200	0	-170	-	<1

* Ag₂O formájában

¹ Ezen értékeknél az eltérés ±20 mV

- nem mérve

16. táblázat
A hőkezelt antimikrobiális hatású ezüstretegek szerkezeti jellemzői

Növekedési paraméter					
Minta száma	Hőkezelés 140°-on 90 percig				
	Szemcseméret (mm)	Adalék koncentráció Koncentráció Atom% O	Maradék potenciál mV (vs SCE) ¹	Hibahely	CZOI (mm)
1	91	–	–6	Hőkezelési ikrek	1
2	135	0	–224	Hőkezelési ikrek	0
3	130	16,0*	+ 121	Hőkezelési ikrek	10
4	73	0,8	+ 33	Hőkezelési ikrek	8
5	132	0,7	–29	–	0
Ezüst tömb	>200	0	–170	–	<1

* Ag₂O formájában

¹ Ezen értékeknél az eltérés ± 20 mV

– nem mérve

A találmány leírása során említett publikációk a szakember számára jelzik, hogy a találmány mire vonatkozik.

A leírás során alkalmazott különböző utalások és kifejezések semmiképpen sem kívánják a találmányt korlátozni, a megfelelő ekvivalensek szintén a találmány oltalmi körébe tartoznak, ezt közelebbről az igényponatok határozzák meg.

SZABADALMI IGÉNYPONTOK

1. Eljárás egy vagy több antimikrobiális hatású fém tartalmazó antimikrobiális anyag kialakítására, *azzal jellemezve, hogy*

– egy vagy több antimikrobiális hatású fém tartalmazó kristályos anyagban atomos rendezetlenséget hozunk létre olyan körülmények között, amely korlátozza a diffúziót a rendezetlenség fenntartásához, az így létrehozott atomos rendezetlenséget tartalmazó kristályos anyag biztosítja legalább az egyik fém atomjainak, ionjainak, molekuláinak vagy halmazainak hosszan tartó felszabadulását alkoholos vagy vizes elektrolitban a normál kristályállapotú anyaghoz viszonyított, megnövekedett mértékben, és

– besugározzuk az anyagot egy alacsony lineáris energiaátviteli sugárzással legalább az egyik fém lokális antimikrobiális hatásához szükséges koncentrációban való felszabadítására.

2. Az 1. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy antimikrobiális fémként valamely következő fém, valamely vegyületét vagy ötvözetét alkalmazzuk:* Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi és Zn.

3. A 2. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az anyag egy vagy több antimikrobiális fém poranyaga vagy fóliája és az atomos rendezetlenséget a por vagy fólia hidegmegmunkálásával hozzuk létre.*

4. A 3. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az anyag nanokristályos poranyag.*

5. A 2. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az anyagot a szubsztrátumon bevonatként gőzöléssel alakítjuk ki olyan körülmények között, amely korlátozza a felvitel során a diffúziót, és amely korlátozza a felvitelt követően a kilágyulást vagy átkristályosodást.*

6. Az 5. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az anyagot vákuumos párologtatással, porlasztással, magnetronos porlasztással vagy ionos felvitellel alakítjuk ki.*

7. A 6. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy az antimikrobiális anyag egy kompozit bevonat, amelyet egyidejű, egymást követő vagy reaktív felvitellel alakítunk ki egy antimikrobiális fémnek egy attól eltérő anyag atomjait vagy molekuláit tartalmazó mátrixba való bevitelével és így a mátrixban atomos rendezetlenséget hozunk létre, és a felvitt, eltérő anyagot vagy anyagokat a következők közül választjuk: oxigén, nitrogén, hidrogén, bór, kén vagy halogén, ezeket a vákuumgőzölögtetés atmoszférájából abszorbeálással vagy befoglalással juttatjuk a mátrixba; vagy az eltérő anyag lehet egy antimikrobiális fém oxidja, nitridje, karbidja, boridja, halidja, szulfidja vagy hidridje; vagy valamely következő inert, biokompatibilis fém oxidja, nitridje, karbidja, boridja, halidja, szulfidja vagy hidridje: Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si és Al.*

8. A 7. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy antimikrobiális fémként ezüstöt alkalmazunk és eltérő anyagként ezüst-oxidot és/vagy atomokat vagy molekulákat, amelyek a gőzöléses felvitel atmoszférájából származó oxigént tartalmaznak befoglalva vagy abszorbeálva a mátrixban.*

9. Az 5. igénypon szerinti eljárás, *azzal jellemezve, hogy a bevonatot magnetronos porlasztással állítjuk elő és ennél olyan paramétereket alkalmazunk, hogy a be-*

vonni kívánt felület K fokban kifejezett hőmérséklete és a felvinni kívánt antimikrobiális fém K fokban kifejezett olvadáspontja közötti arány kisebb mint 0,5, és a munkagáz nyomása nagyobb mint 1,3 Pa (10 mT).

10. A 7. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatot magnetronos porlasztással állítjuk elő és olyan paramétereket alkalmazunk, hogy a bevinni kívánt felület K fokban kifejezett hőmérséklete és a felvinni kívánt antimikrobiális fém K fokban kifejezett olvadáspontja közötti arány kisebb mint 0,5, és a munkagáz nyomása nagyobb mint 1,3 Pa (10 mT).

11. A 8. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a bevonatot magnetronos porlasztással állítjuk elő és olyan paramétereket alkalmazunk, hogy a bevinni kívánt felület K fokban kifejezett hőmérséklete és a felvinni kívánt antimikrobiális fém K fokban kifejezett olvadáspontja közötti arány kisebb mint 0,5, és a munkagáz nyomása nagyobb, mint 1,3 Pa (10 mT).

12. Az 1., 3. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a besugárzást gamma-, béta- vagy röntgensugárral végezzük.

13. Az 1., 3. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy gammasugárzást alkalmazunk 1 Mrad-nál nagyobb dózisban.

14. Az 1., 3. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a besugározni kívánt antimikrobiális anyagot a bejövő sugárhoz lényegében merőleges irányban helyezük el.

15. Az 1., 3. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a besugárzás alatt az anyag mellett szomszédosan elhelyezve egy dielektromos anyagot alkalmazunk.

16. Az 1., 3. vagy 6. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a besugárzás alatt a besugározni kívánt anyagot szilícium-dioxid felületek közé rétegezzük.

17. Finom szemcséjű antimikrobiális anyag, amely a következőket tartalmazza: egy vagy több antimikrobiális fém vagy annak ötvöze vagy vegyülete finom szemcséjű kristályos poranyag formájában, amelynek részecskemérete kisebb mint 200 nm, és amely elegendő atomos rendezetlenségű ahhoz, hogy a kristályos, atomos rendezetlenségű anyag alkoholos vagy vizes elektrolittal érintkezve hosszan tartóan legalább egy antimikrobiális fém atomjainak, ionjainak, molekuláinak vagy halmazainak felszabadulását biztosítsa a lokalizált antimikrobiális hatás biztosításához elegendő koncentrációban, és az antimikrobiális fém egy eltérő anyag atomjait vagy molekuláit tartalmazó mátrixban van befoglalva, amely eltérő anyag valamely inert, biokompatibilis fém, oxigén, nitrogén, hidrogén, bór, kén, halogén vagy akár az antimikrobiális fém, akár az inert biokompatibilis fém oxidja, nitridje, karbidja, boridja, szulfidja vagy halidja.

18. A 17. igénypont szerinti antimikrobiális anyag, amely antimikrobiális fémként valamely következő fémet tartalmazza: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi vagy Zn vagy ezek ötvözei vagy vegyületei és biokompatibilis fémként valamely következő fémet tartalmaz: Ta, Ti, Nb, B, Hf, Zn, Mo, Si vagy Al.

19. A 18. igénypont szerinti antimikrobiális anyag, amely antimikrobiális fémként a következőket tartalmazza: Ag, Au vagy Pd és biokompatibilis fémként valamely következő fémet tartalmazza: Ta, Ti vagy Nb.

20. A 17. igénypont szerinti antimikrobiális anyag, amely lényegében tiszta fémezüstöt, ezüst-oxidot és befoglalt vagy abszorbeált oxigénatomokat tartalmaz.

21. A 17–20. igénypontok bármelyike szerinti antimikrobiális anyag, amely nanokristályos poranyag és a részecskemérete kisebb mint 20 nm vagy finom szemcséjű por, amelynek részecskemérete kisebb mint 140 nm.

22. A 17. igénypont szerinti antimikrobiális anyag, amelyben az antimikrobiális fém fémezüst vagy annak ötvöze vagy vegyülete, kristályos formában, és amely anyag pozitív maradék potenciálú telített kálomel referencia elektróddal 1 molos kálium-hidroxidban meghatározva és a K°-ban mért átkristályosodási hőmérséklete és olvadáspontja közötti arány (T_{rec}/T_m) kisebb mint 0,33, és amelyből alkoholos vagy vizes elektrolittal érintkeztetve hosszan tartóan ezüstöt tartalmazó atomok, ionok, molekulák vagy halmazok szabadulnak fel a lokalizált antimikrobiális hatás biztosításához elegendő koncentrációban.

23. A 22. igénypont szerinti anyag, amelynél a K°-ban mért átkristályosodási hőmérséklet és olvadáspont közötti arány (T_{rec}/T_m) kisebb, mint 0,3.

24. A 23. igénypont szerinti anyag, amelynél az átkristályosodási hőmérséklet kisebb, mint 140 °C.

25. A 24. igénypont szerinti anyag, amelynél a részecskeméret kisebb mint 200 nm, előnyösen kisebb mint 140 nm, különösen előnyösen kisebb mint 90 nm.

26. A 25. igénypont szerinti anyag nanokristályos poranyag formájában.

27. A 26. igénypont szerinti anyag a) lényegében tiszta fémezüst formájában, vagy b) lényegében tiszta fémezüst és ezüst-oxid keverékének formájában, vagy c) lényegében tiszta fémezüst, amely abszorbeált, befoglalt vagy reagáltatott oxigénatomokat vagy -molekulákat és adott esetben ezüst-oxidot tartalmaz.

28. Eljárás finom szemcséjű antimikrobiális anyag előállítására, *azzal jellemezve*, hogy

felviszünk egy vagy több antimikrobiális fémet egy eltérő atomokat vagy molekulákat tartalmazó anyagból álló mátrixba, por formában, vákuum párologtatással egy hideg szubsztrátumra, így egy atomos rendezetlenségű kristályos poranyagot nyerünk, amely alkoholos vagy vizes elektrolittal érintkezve hosszan tartóan legalább egy antimikrobiális fém atomjainak, ionjainak, molekuláinak vagy halmazainak felszabadulását biztosítsa a lokalizált antimikrobiális hatás biztosításához elegendő koncentrációban, és amely említett eltérő anyag valamely inert, biokompatibilis fém, oxigén, nitrogén, hidrogén, bór, kén, halogén vagy akár az antimikrobiális fém, akár az inert biokompatibilis fém oxidja, nitridje, karbidja, boridja, szulfidja vagy halidja.

29. A 28. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy antimikrobiális fémként valamely következő fémet, valamely vegyületét vagy ötvözetét alkalmaz-

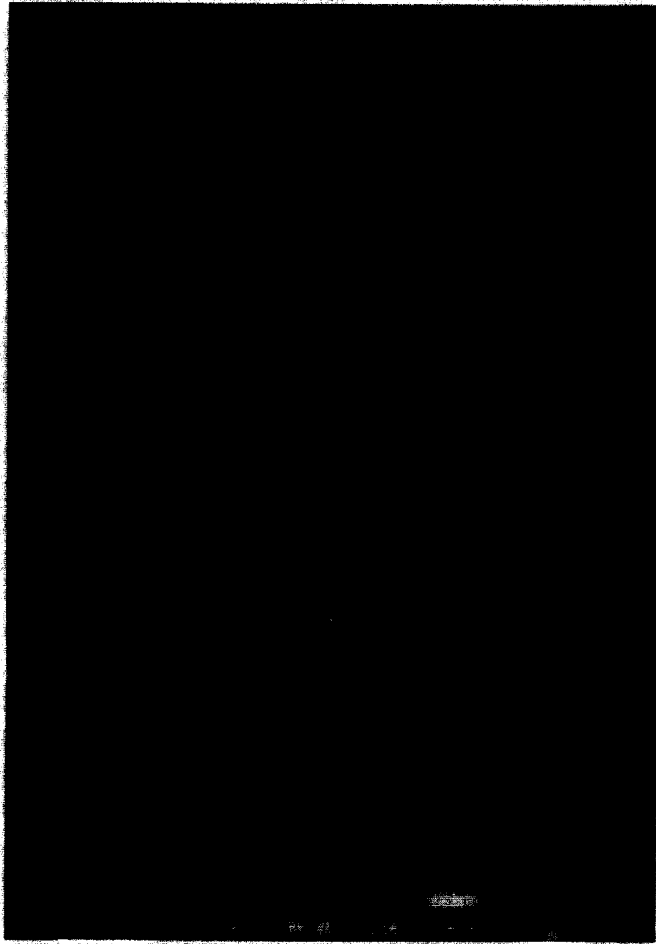
zuk: Ag, Au, Pt, Pd, Ir, Sn, Cu, Sb, Bi és Zn vagy valamely következő inert, biokompatibilis fém oxidja, nitridje, karbidja, boridja, halidja, szulfidja vagy hidridje: Ta, Ti, Nb, V, Hf, Zn, Mo, Si és Al.

30. A 29. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy az antimikrobiális fém Ag, Au vagy Pd, és az inert biokompatibilis fém Ta, Ti vagy Nb. 5

31. A 30. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a munkagáz atmoszféra a vákuum párologtatás alatt oxigént tartalmaz, úgyhogy az oxigénatomok vagy molekulák a mátrixban abszorbeálódnak vagy a mátrixba befoglalódnak. 10

32. A 31. igénypont szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a felvitt antimikrobiális fém lényegében tiszta fémezüst vagy ezüst-oxid, amelynél az oxigént tartalmazhatja a munkagáz, úgyhogy a felvitt anyag lényegében tiszta fémezüstöt és ezüst-oxidot vagy befoglalt vagy abszorbeált oxigénatomokat vagy molekulákat vagy mindkettőt tartalmaz.

33. A 30–32. igénypontok bármelyike szerinti eljárás, *azzal jellemezve*, hogy a felvitt anyag finom szemcséjű por, amelynek részecskemérete kisebb mint 200 nm, előnyösen kisebb mint 140 nm, különösen előnyösen kisebb mint 90 nm.



1. ábra



2. ábra