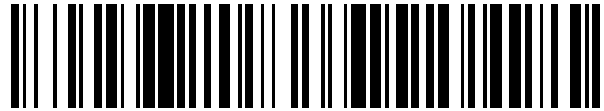


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 566 400**

51 Int. Cl.:

C08K 3/08 (2006.01)

C08K 3/32 (2006.01)

C08K 3/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.07.2008 E 08785117 (6)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2176329**

54 Título: **Producto de plástico antimicrobiano, y procedimiento para su preparación**

30 Prioridad:

26.07.2007 DE 102007035063

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

12.04.2016

73 Titular/es:

**SPIEGELBERG GMBH & CO. KG (100.0%)
Tempowerkring 4
21079 Hamburg, DE**

72 Inventor/es:

**CICHOS, CHRISTOPH y
CICHOS, IRMGARD**

74 Agente/Representante:

URIZAR LEYBA, José Antonio

ES 2 566 400 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Producto de plástico antimicrobiano, y procedimiento para su preparación.

- 5 La invención se refiere a productos de plástico antimicrobianos y métodos para su preparación. En productos no se trata en particular de productos medicinales, tales como un Catéter.

10 Las superficies de plástico son fácilmente colonizadas por microorganismos y en particular por bacterias. Los microorganismos pueden establecerse y multiplicarse, por lo que el artículo de plástico se recubre con una película de microorganismos en las superficies de plástico. Por contacto con un artículo de plástico, cuya superficie está colonizada con microorganismos, la infección puede llegar a activarse. Esto generalmente no es deseable, pero es particularmente desventajoso cuando se aplican productos de plástico en el campo de la medicina.

15 En general catéteres tales como por ejemplo un catéter venoso central, catéter de heridas, catéter ventricular, catéter lumbar, peritoneal o catéteres uretrales están generalmente hechos de plástico. Por otra parte se sabe que por el uso de catéteres contaminados se producen a menudo infecciones por microorganismos.

20 Con el fin de reducir el riesgo de infección, los plásticos son provistos de elementos antimicrobianos. Con este propósito se emplean metales de acción antimicrobiana y especialmente, plata.

25 En el documento WO 95/20878 se describe un método para la preparación de cuerpos de plástico, en los que se han vaporizado con plata metálica unas películas de poliuretano. Las películas así revestidas con una capa de plata son luego trituradas. El material resultante se funde moldeando cuerpos de plástico, pensados en particular para aplicaciones médicas.

30 WO 01/09229 da a conocer un método para producir un cuerpo de plástico antimicrobiano a partir de un producto precursor. En este proceso se trata al menos un componente del precursor con un coloide de metal. A partir de ahí se forma el cuerpo de plástico. El coloide de metal es preferentemente plata coloidal.

35 En el documento WO 2004/024205 se describe un método para producir un producto de plástico antimicrobiano a partir de un precursor. En este método, el precursor es primero tratado con un coloide metálico antimicrobiano. Posteriormente se añade una sal soluble o poco soluble de un metal antimicrobiano. Después se forma el producto de plástico. Como sales de metal utilizables se nombran sulfato de plata y fosfato de plata.

40 En el documento DE 10 2005 053 295 A1 se describe en el ejemplo de realización que sulfato de bario es tratado con un coloide de plata y que después de la adición de fosfato de plata se limpia y se seca. El polvo obtenido se agrava con Tecoflex 80A, y se procesa para crear gránulos. A partir de éstos se crea un tubo por extrusión. Éste tubo se trata de un producto de plástico, que por un lado contiene sulfato de bario tratado con plata metálica, y que por otro lado contiene fosfato de plata.

45 En el Volumen 5 de la novena edición de la Römpp Chemie Lexikon, Stuttgart 1992, en la página 4159 bajo el título "fosfato de plata" se dice:

50 "Ag₃P0₄, MG 418,63. D. 6,37 p.f. 849° polvo amarillo, inodoro, soluble en ácidos diluidos, producido como precipitado amarillento a partir de solución acuosa de ortofosfatos y nitrato de plata. Expuesto a la luz, poco a poco se produce un ennegrecimiento"

En H. Remy, libro de texto de química inorgánica, Akademische Verlagsgesellschaft Geest y Portig k -G, Leipzig 1959, volumen 2, página 481 se diserta sobre fosfato de plata:

55 "Ag₃P0₄ cae en forma de precipitado amarillo, difícilmente soluble en agua, pero sin embargo fácilmente soluble en soluciones diluidas, a partir de soluciones de ortofosfatos con adición de nitrato de plata. A la luz, el compuesto sufre gradualmente un ennegrecimiento".

60 De acuerdo con el común conocimiento especializado expuesto en los pasajes mencionados en manuales y libros de texto, el fosfato de plata no se considera fotoestable. La descomposición, cuando se expone a la luz, no sólo se refiere al fosfato de plata, sino también a otros compuestos de plata tales como cloruro de plata, bromuro de plata y yoduro de plata, y fue el punto de partida para el desarrollo del proceso fotográfico.

EP 0251783 A2 describe composiciones antimicrobianas con las que pueden ser recubiertos o impregnados los artículos médicos. Las composiciones antimicrobianas comprenden un compuesto de plata antimicrobiano, tal como cloruro de plata, sobre un material de soporte de óxido sintético fisiológicamente compatible, en forma de partículas, que tiene un área superficial grande. En el documento EP 0251783 se describe que los compuestos argénticos en composiciones antimicrobianas, tienen la desventaja que la plata presente en forma iónica se torna inestable en presencia de luz u otra radiación, con el resultado de que se reduce a plata metálica. La reducción a plata metálica es acompañada de un cambio de color. Cuando un artículo que está recubierto o impregnado con una composición antimicrobiana que contiene compuestos de plata se expone a la luz, puede oscurecer, lo cuál es una desventaja estética considerable. En artículos médicos destinados a la inserción en el cuerpo, a menudo se prefiere una apariencia blanca o sustancialmente blanquecina. Por razones estéticas, no es aceptable que tales artículos durante el uso se oscurezcan. Según lo que enseña la EP 0251783 A2 la fotoestabilidad del cloruro de plata puede mejorarse montando éste sobre un material de soporte sintético, de óxido fisiológicamente inerte, en forma de partículas, que posea un área superficial grande.

Según lo que nos enseña el documento EP 0251783 A2 el cloruro de plata en el óxido de titanio resultó ser particularmente adecuado. Además la EP 0251783 A2 indica expresamente que mediante el uso de un portador, la fotoinestabilidad del fosfato de plata no se deja suprimir como la del cloruro de plata.

Se cree que la actividad antimicrobiana de los conocidos productos de plástico que contienen plata se basan en la liberación de cationes de plata en la superficie. En tanto que los productos plásticos antimicrobianos conocidos contengan plata metálica, se necesita para ello que ésta por oxidación se convierta primero en iones de plata. Esto tiene la desventaja de que la liberación de iones de plata depende de las condiciones ambientales. La oxidación de la plata puede impedirse por ejemplo por componentes reductores en el producto de plástico. Para ello ya bastarían agentes reductores orgánicos relativamente débiles tales como, por ejemplo, los polioles.

En tanto los productos de plástico conocidos contengan compuestos de plata iónica, la plata ya está presente en forma catiónica. Sin embargo, estos productos de plástico conocidos tienen la desventaja de que cambian de color cuando se exponen a la luz. Si, de acuerdo con las enseñanzas de la EP 0 251 783 se intenta mejorar la fotoestabilidad mediante la aplicación del compuesto de plata sobre un material portador de óxido en forma de partículas, con gran área de superficie, se adquiere la mejora pero con diversas desventajas. Por un lado, el material portador en sí mismo puede retrasar la liberación de los iones de plata. Por otro lado, la composición de un producto de plástico debe ser ajustada a la aplicación correspondiente. A este respecto, representa una limitación importante el hecho de que para mejorar la fotoestabilidad sea imperativa la presencia de un portador de óxido sintético en partículas. Finalmente, mediante el uso de un portador no se deja suprimir la fotoinestabilidad de fosfato de plata como la de cloruro de plata, tal como se indica en el documento EP 0 251 783 A2.

El objeto de la invención es proponer un procedimiento mejorado de fabricación de un producto de material plástico antimicrobiano para poder superar las desventajas mencionadas. La tarea también incluye la creación de un nuevo producto de plástico, que no muestre las desventajas mencionadas.

En una primera forma de realización de la invención se soluciona el problema mediante un método para fabricar un producto de plástico de efecto antimicrobiano que comprende

- (a) proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
- (b) adición de ácido fosfórico precipitando ortofosfato de plata como materia sólida que está contenida en suspensión hasta que el valor PR de la suspensión se sitúe entre 6,0 y 8,0,
- (c) Separación del sólido,
- (d1) Suspensión el sólido en agua desionizada,
- (e1) Adición de amoníaco acuoso a la suspensión y calentamiento de la mezcla a una temperatura de entre 40-90° C, siendo la cantidad de amoníaco tal que la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90°C entren en solución de un 1% a un 80% en peso de iones de plata
- (f1) añadir un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90°C en una cantidad suficiente como para reducir a plata metálica los iones de plata en solución, de modo que se forme como sólido suspendido un ortofosfato de plata reducido parcialmente.
- (g1) Separación del sólido,
- (h1) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica de la muestra final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 20 μ S/cm,

ES 2 566 400 T3

- (n) Secado del sólido
- (o) Incorporación del sólido en un producto precursor de plástico que no ha sido tratado con, o contenga un coloide de metal, y
- (p) moldeo del producto de plástico.

5

Según una segunda forma de realización de la invención se soluciona el problema mediante un método para fabricar un producto de plástico de efecto antimicrobiano que comprende

- 10 (a) proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
- (b) adición de ácido fosfórico precipitando ortofosfato de plata como materia sólida que está contenida en suspensión hasta que el valor PH de la suspensión se sitúe entre 6,0 y 8,0,
- (c) Separación del sólido,
- 15 (d2) Suspensión del sólido en agua desionizada,
- (e2) Adición de un agente reductor a la temperatura elegida situada entre 40-90°C en una cantidad suficiente para reducir a plata metálica de un 1% a un 65% en peso del ortofosfato de plata contenido en el sólido, de modo que se forme como sólido un ortofosfato de plata parcialmente reducido,
- 20 (f2) Separación del sólido
- (g2) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la última porción de agua de lavado tras la separación del sólido muestre una valor de por debajo de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- (n) Secado del sólido
- 25 (o) incorporación del sólido en un producto precursor de plástico que no ha sido tratado con, o contenga un coloide de metal, y
- (p) moldeo del producto de plástico

30 Según una tercera forma de realización de la invención se soluciona el problema mediante un método de fabricación de un producto de plástico de efecto antimicrobiano que comprende

- 35 (a) proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
- (b) adición de ácido fosfórico precipitando ortofosfato de plata como sólido contenido en suspensión hasta que el valor PH de la suspensión se sitúe entre 6,0 y 8,0,
- (c) Separación del sólido,
- (d3) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la muestra final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- 40 (e3) Suspensión del sólido en agua desionizada,
- (f3) Adición de amoníaco acuoso a la suspensión y calentamiento de la mezcla a una temperatura de entre 40-90° C, siendo la cantidad de amoníaco tal que a la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90°C entren en solución de un 1% a un 80% en peso de iones de plata ,
- 45 (g3) Adición de un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90°C en una cantidad suficiente como para reducir a plata metálica los iones de plata en solución, de modo que se forme en sólido un ortofosfato de plata reducido parcialmente.
- 50 (h3) Separación del sólido,
- (i3) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica de la muestra final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- (n) Secado del sólido
- 55 (o) Incorporación del sólido en un producto precursor de plástico que no haya sido tratado con o contenga un coloide de metal, y
- (p) Moldeo del producto de plástico.

60 Según una cuarta forma de realización de la invención se soluciona el problema mediante un método de fabricación de un producto de plástico de efecto antimicrobiano que comprende

- (a) proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
- (b) adición de ácido fosfórico precipitando ortofosfato de plata como sólido contenido en suspensión hasta que el valor PH de la suspensión se sitúa entre 6,0 y 8,0,
- (c) Separación del sólido,

ES 2 566 400 T3

- 5 (d4) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la muestra final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
(e4) Suspensión del sólido en agua desionizada,
(f4) Adición de un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90° C en una cantidad suficiente como para reducir a plata metálica 1% a 65% en peso del ortofosfato de plata contenido en la suspensión del sólido, de modo que se forme como sólido suspendido un ortofosfato de plata reducido parcialmente.
- 10 (g4) Separación del sólido,
(h4) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la porción final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- 15 (n) Secado del sólido
(o) Incorporación del sólido en un producto precursor de plástico que no haya sido tratado con o contenga un coloide de metal, y
(p) Moldeo del producto de plástico.

En una quinta forma de realización de la invención se soluciona el problema mediante un método para fabricar un producto de plástico de efecto antimicrobiano que comprende

- 20 (a) proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
(b) adición de ácido fosfórico precipitando ortofosfato de plata como sólido que está contenido en suspensión hasta que el valor PH de la suspensión se sitúe entre 6,0 y 8,0,
- 25 (c) Separación del sólido,
(d5) Lavado repetido del sólido separado con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la muestra final de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 50 $\mu\text{S}/\text{cm}$, preferentemente por debajo de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- 30 (e5) Secado del sólido
(f5) En su caso trituración del sólido
(g5) Suspensión del sólido en agua desionizada, y calentamiento de la suspensión a una temperatura en el rango de 70°C a 100°C
- 35 (h5) Disolución de citrato, preferentemente citrato trisódico en agua desionizada y calentamiento de la solución acuosa a una temperatura en el rango de 70°C a 100°C siendo la cantidad de citrato ajustada de tal modo que sea suficiente como para reducir a plata metálica entre 1% y 65% en peso del ortofosfato de plata contenido en la suspensión del sólido triturado
- 40 (i5) Adición del citrato acuoso en una porción a la suspensión y agitar la suspensión a una temperatura de entre 70-100° C, formándose como sólido un ortofosfato de plata reducido parcialmente, siendo mantenida la temperatura dentro del rango mencionado mediante suministro de calor.
- 45 (k5) Finalización del suministro de calor, y continuar removiendo la suspensión hasta que ésta se haya enfriado a temperatura de ambiente
(l5) Separación del sólido
(m5) Lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25°C de la última porción de agua de lavado, tras la separación del sólido, muestre un valor por debajo de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$,
- 50 (n) Secado del sólido,
(o) Incorporación del sólido en un producto precursor de plástico que no ha sido tratado con o contenga un coloide de metal, y
(p) Moldeo del producto de plástico.

55 El producto de plástico de acuerdo con la primera, segunda, tercera, cuarta y quinta forma de realización contiene ortofosfato de plata parcialmente reducido

La primera y la tercera realización difieren entre sí únicamente en que en la tercera realización se limpia el ortofosfato de plata mediante un lavado repetido antes de la reducción parcial.
Debido a esta limpieza antepuesta se simplifican las siguientes etapas del proceso, en particular, la purificación final del ortofosfato de plata parcialmente reducido. De la misma manera también se difieren la segunda y la cuarta realización.

En la primera y tercera realización, el fosfato de plata se pone parcialmente en solución antes de la reducción. En la segunda, cuarta y quinta forma de realización, se añade directamente el agente reductor a

la suspensión acuosa del ortofosfato de plata. Esta última gestión de procesos ha demostrado ser particularmente ventajosa.

5 En el marco de la presente invención, el término "sólido" se utiliza como término genérico para la denominación de ortofosfato de plata y ortofosfato de plata parcialmente reducido. Para otros materiales sólidos que pueden ser otros componentes más del producto de plástico según la invención, se usan otros términos, por ejemplo, el término "relleno". De modo que el término "sólido" no se aplica a tales otros ingredientes o aditivos, a menos que se indique expresamente lo contrario.

10 El producto de plástico obtenible por el procedimiento según la invención, libera iones de plata en la concentración requerida para el efecto de la invención, durante un período de tiempo lo suficientemente extenso. La concentración de iones de plata es lo suficientemente alta como para que se consiga de forma fiable una eficacia antimicrobiana, pero esta no será tan alta como para que puedan surgir efectos citotóxicos.

15 De modo especialmente ventajoso, los productos de plástico de la invención de acuerdo con la primera a la quinta realizaciones liberan iones de plata, especialmente la segunda, cuarta y quinta realizaciones, y muy especialmente los de la quinta forma de realización. Con la misma concentración de ingrediente activo, es decir, en particular, con el mismo contenido de plata por todos los estados de oxidación (es decir, como plata metálica y en el fosfato de plata), estos productos de plástico de la invención muestran una actividad antimicrobiana mucho mayor que la del producto de plástico según el documento WO 2004/024205. La actividad antimicrobiana significativamente mayor frente al estado de la técnica anterior, es una ventaja significativa de la presente invención.

20 El documento WO 2004/024205 da a conocer la activación de plata coloidal mediante la adición de, por ejemplo, fosfato de plata. A diferencia de este, la primera a quinta realización de la presente invención parten del fosfato de plata, que a continuación se activa con plata metálica.

25 Existen importantes diferencias estructurales entre la combinación de plata y plata coloidal de fosfato como se describe en el documento WO 2004/024205 (y en particular según sus ejemplos 7 y 8) por una parte, y el fosfato de plata parcialmente reducido de acuerdo con la presente invención, por otra parte. La presente invención permite la producción de partículas de fosfato de plata en cuya superficie hay plata metálica, estando mutuamente en contacto directo el fosfato de plata y la plata metálica. Tales partículas no se obtienen, según la enseñanza del documento WO 2004/024205. Las mencionadas diferencias en la estructura son resultado de la diferente gestión de los procedimientos.

30 En el Ejemplo 7 del documento WO 2004/025204 se deposita plata metálica sobre el material de relleno sulfato de bario. Seguidamente se precipita el ortofosfato de plata. De este modo se produce sulfato de bario revestido con plata metálica. y ortofosfato de plata libre.

35 En la preparación del ortofosfato de plata parcialmente reducido de acuerdo según la presente invención, primero se precipitó el ortofosfato de plata. En esta precipitación no está presente un material de relleno. La reducción subsiguiente genera el contacto directo del fosfato de plata - plata y con ello microscópicos semi-elementos electroquímicos. Es esta particular estructura la que tiene como consecuencia la actividad antimicrobiana significativamente mejorada.

40 En los productos de plástico que contienen el fosfato de plata parcialmente reducido según la invención, se observa además una velocidad inicial sorprendentemente alta de liberación de plata. Esto es particularmente deseable en aplicaciones clínicas, para que los gérmenes así introducidos durante de implantación mueran rápidamente. En comparación con los productos de plástico según el documento WO 2004/024205, en implantaciones se puede reducir de manera significativa la tasa de infección. Si se quisiera lograr en productos de plástico según el documento WO 2004/024205 una tasa inicial similar de liberación de plata, y por lo tanto un rápido inicio similar de la actividad antimicrobiana, habría que aumentar la concentración de plata hasta no darse ya inofensividad citotóxica.

45 Los productos de plástico de la presente invención tienen una buena fotoestabilidad. Esto es particularmente sorprendente en vista de la descripción del documento EP 0 251 783 A2, en el que se indica que según la enseñanza de este documento la fotoestabilidad de fosfato de plata se deja mejorar de peor modo que la del cloruro de plata.

50 Una ventaja esencial puede verse en el hecho de que en el procedimiento de la presente invención, para lograr la fotoestabilidad no es necesario aplicar el fosfato de plata sobre un material de soporte inorgánico. Más bien, de acuerdo con la presente invención, se prefiere particularmente que el fosfato de plata parcialmente reducido no se aplique sobre un material portador inorgánico y en particular sobre un material de óxido inorgánico fisiológicamente inerte, tal como dióxido de titanio o, más generalmente óxidos de titanio,

65

5 magnesio, aluminio, silicio, cerio, circonio, hafnio, niobio y tántalo, o sobre hidroxapatita de calcio o sulfato de bario. De acuerdo con ello, los productos de plástico de la presente invención preferiblemente están libres de un material de soporte inorgánico para el fosfato de plata parcialmente reducido, y sobre todo libres de los materiales de soporte antes mencionados. De acuerdo con una realización, los materiales de soporte antes mencionados no se utilizan en absoluto en el procedimiento según la presente invención, es decir, ni como material de soporte ni como aditivo tal como un material de relleno. En este caso, los productos de plástico de la presente invención están libres de óxidos de titanio, magnesio, aluminio, silicio, cerio, circonio, hafnio, niobio y tántalo, así como de hidroxapatita de calcio y de sulfato de bario.

10 La mejora en la fotoestabilidad enfocada por la presente invención se logra mediante lavado repetido del ortofosfato de plata o del ortofosfato de plata parcialmente reducido, hasta que la conductividad específica de la última muestra de agua de lavado tras la separación de los sólidos arroje un valor de por debajo de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$, en el caso de ortofosfato de plata, o un valor de por debajo de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, en el caso de ortofosfato de plata parcialmente reducido. Es sorprendente que se pueda lograr una fotoestabilidad satisfactoria por medio
15 de un proceso de lavado controlado de tal modo.

20 En la presente invención, el término "producto de plástico" es utilizado de modo que se refiere a los productos semielaborados y productos listos para su uso, en lo que la superficie de los cuales consiste al menos parcialmente en el plástico de la invención. El producto de plástico puede estar completamente hecho del plástico de la presente invención. Sin embargo, la invención no está limitada a tales productos de plástico.

25 De acuerdo con todas las realizaciones de la presente invención, se prepara primero una solución de una sal de plata en amoniaco acuoso. Para este propósito se puede utilizar cualquier sal de plata con suficiente solubilidad en agua. Una sal de plata preferida es nitrato de plata.

30 A partir de esta solución, se precipita ortofosfato de plata por adición de ácido fosfórico. Esta precipitación se realiza de manera convencional, conocida por el experto en la materia, tal que se obtiene el ortofosfato de plata en suspensión. Las partículas sólidas en suspensión de ortofosfato de plata tienen el pequeño tamaño de partícula deseado según la invención. A partir de las diminutas partículas, los iones de plata en el plástico pueden ser liberados especialmente bien. Se añade ácido fosfórico para precipitar el ortofosfato de plata hasta que el pH de la suspensión se sitúe entre 6,0 y 8,0.

35 El ortofosfato de plata se separa entonces de la suspensión. La separación se lleva a cabo preferiblemente mediante centrifugación.

40 De acuerdo con la tercera, cuarta y quinta forma de realización de la presente invención, el ortofosfato de plata se lava varias veces con porciones de agua desionizada. Para este propósito el ortofosfato de plata es preferiblemente dispersado primero en agua ultrapura por cada proceso de lavado, y luego se separa de nuevo por centrifugación. Los procesos de lavado se repiten las veces que haga falta hasta que la conductividad específica del agua de lavado después de la separación de los sólidos tenga un valor de menos de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$.

45 La conductividad eléctrica es lo recíproco de la resistencia específica. La unidad es $(\Omega \text{ cm})^{-1}$ o S / cm . Aquí la $\text{S} = 1 / \Omega$ es la abreviatura de Siemens, la unidad de conductancia eléctrica, que se define como el recíproco de la resistencia eléctrica. La conductividad eléctrica depende de la temperatura y, para conductores de iones de la concentración, del grado de disociación y del disolvente. Para los fines de la presente invención, la conductividad eléctrica se refiere a la temperatura de referencia de 25 ° C.

50 Medidores de conductividad también se conocen como conductímetros. Conductímetros adecuados De acuerdo con la invención están disponibles comercialmente bajo los nombres de Sartorius PP-20 y Sartorius PP-50. El fabricante Sartorius AG, en Weender Landstrasse 94-108, Goettingen, Alemania. Las células de medición PY-C01 - PY-C03 ofrecidas por Sartorius AG para este medidor de conductividad son células de medición de cuatro electrodos, con electrodos de platino. La medición de la conductividad se realiza
55 mediante conductímetros utilizando una tensión alterna o bien una corriente alterna. La frecuencia más común es 50 Hz.

60 El ortofosfato de plata suficientemente purificado por lavado repetido se seca a continuación, de acuerdo con la quinta forma de realización. El secado puede llevarse a cabo de cualquier manera deseada, por ejemplo en un armario de secado. El ortofosfato de plata secado así obtenido ya es entonces apto para su incorporación en un producto precursor de plástico.

65 El término "precursor de plástico" denota en el ámbito de aplicación de la presente invención materiales a partir de los que se pueden hacer por moldeo unas piezas moldeadas de plástico o bien "productos de plástico". El producto precursor de plástico puede presentarse, por ejemplo, en forma de gránulos, o pellets,

o como un polvo. El precursor de plástico puede ser un sistema de un solo componente, en el que mediante moldeo un componente puede convertirse en una pieza de plástico moldeado. El producto precursor de plástico también puede ser un sistema de múltiples componentes en el que los componentes se mezclan primero entre sí inmediatamente antes de la moldura, y el endurecimiento del plástico se lleva a cabo durante o después del moldeo. Rellenos o aditivos no son precursores de plástico de acuerdo con la presente invención.

Un componente esencial de los precursores de plástico son compuestos poliméricos, especialmente aquellos que encuentran normalmente uso en el campo médico.

Los polímeros preferidos son poliuretanos, policarbonatos, siliconas, cloruro de polivinilo, poliacrilatos, poliésteres, poliolefinas, poliestireno y poliamidas. Polietileno, polipropileno, polisiloxanos reticulados, polímeros a base de (met)acrilato, a base de celulosa y derivados de celulosa, ABS, polímeros de tetrafluoroetileno, tereftalatos de polietileno, así como los copolímeros correspondientes pueden utilizarse como compuestos poliméricos. Como ejemplos de copolímeros adecuados en la presente invención se pueden mencionar los copolímeros de estireno-acrilonitrilo así como copolímeros de etileno y una (α)-olefina elevada.

Además de uno o más materiales poliméricos, el precursor puede comprender aditivos. Los aditivos pueden ser, por ejemplo, minerales o sustancias orgánicas. El producto precursor puede incluir, en particular, todas las sustancias inorgánicas y orgánicas que son inertes y médicamente seguras. Esto incluye, en particular, materiales escasamente solubles en agua tales como el dióxido de circonio, silicato de circonio, dióxido de titanio, óxido de zinc, fluoruro de calcio, carbonato de calcio, silicatos de aluminio, hidroxiapatita, fluorapatita, sulfato de bario, sulfato de calcio y carbono en sus diversas formas. Tales sustancias pueden estar ya presentes como rellenos en un producto precursor de plástico disponible en el mercado, y por otro lado, pueden añadirse e incorporarse como componente adicional a un precursor de plástico según la presente invención, disponible en el mercado.

El precursor de plástico también puede contener además otros aditivos, tales como pigmentos, antioxidantes, plastificantes, foto-estabilizadores para el polímero, etc.

De acuerdo con la primera realización de la invención se produce tal como se describe anteriormente, una suspensión de ortofosfato de plata. El ortofosfato de plata se separa después y se suspende de nuevo en agua desionizada. A continuación, se añade amoníaco acuoso a la suspensión. La mezcla se calienta a una temperatura en el intervalo de 40-90° C. Se mide la cantidad de amoníaco de tal manera que a la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90°C entra en solución una cantidad de 1% en peso a 80 % en peso de la plata presente en la mezcla, o bien de los iones de plata presentes en la mezcla.

Mediante la transición a solución los iones de plata deben de hacerse disponibles en una cantidad mayor para la etapa de reducción posterior. Para la reducción quedan disponibles por una parte los iones de plata solubilizados. Por otro lado por supuesto puede suceder la reducción en la superficie de las partículas en suspensión.

Se añade el agente reductor a la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90°C en una cantidad suficiente como para reducir a plata metálica al menos los iones de plata en solución. Por supuesto, se puede aplicar un cierto exceso de agente reductor. Preferiblemente, la cantidad de agente reductor es lo suficientemente grande como para reducir tanto los iones de plata en solución, como también los iones de plata presentes en la superficie de las partículas suspendidas.

A través del uso de amoníaco y del agente reductor puede ser controlada la cantidad de plata metálica producida. Al mismo tiempo, se establece con ello el color del sólido generado.

Se cree que en el método de acuerdo con la primera y tercera realización de la invención, las partículas de plata metálica se depositan sobre fosfato de plata. Generalmente hablando, en el proceso de acuerdo con las realizaciones primera a quinta se forman partículas, que consisten en parte de ortofosfato de plata y en parte de plata metálica. Debido a esto se crean cantidad de microscópicos semi-elementos electroquímicos $\text{Ag}/\text{Ag}_3\text{PO}_4$, cuyos potenciales dependen solamente de la concentración de iones de fosfato en la fase acuosa circundante. Termodinámicamente puede demostrarse que por ello la energía libre para la reacción $\text{Ag}^0 \rightarrow \text{Ag}^+ + e$ se mueve hacia la zona negativa y que con ello se dificulta por lo tanto la reducción a plata de los iones de plata.

El producto de la reacción se conoce como ortofosfato de plata parcialmente reducido. La fig. 2 muestra un espectro de rayos X de dicho ortofosfato de plata parcialmente reducido. En el espectro de rayos X se pueden observar tanto picos de ortofosfato de plata, como bandas de plata metálica.

Para la etapa de reducción pueden usarse diversos agentes reductores. Los agentes reductores preferidos son diversos azúcares, aldehídos, hidroquinona, ácido tartárico, sales del ácido cítrico (Citrato) e hidracina. Un agente reductor particularmente preferido es la glucosa.

5 Como ya se ha mencionado, entre la primera y tercera forma de realización de la invención hay sólo una pequeña diferencia. De acuerdo con la tercera forma de realización el ortofosfato de plata antes de la reducción parcial se lava hasta que se satisface el criterio de pureza de acuerdo con la primera forma de realización, es decir, hasta que tiene una conductividad de menos de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$.

10 Como ya se ha mencionado, la cantidad de agente reductor debe ser tal que los iones de plata en solución se reduzcan a plata metálica. Sin embargo, bajo ciertas circunstancias pueden permanecer en la solución pequeñas cantidades de iones de plata, por lo tanto, es preferible que antes de separar el ortofosfato parcialmente reducido se añada a la suspensión el ácido fosfórico para ajustar un valor pH en el intervalo de 6,0 a 8,0. Esto hará que iones de plata eventualmente existentes en solución se conviertan en ortofosfato de plata y se precipiten en suspensión desde la solución.

15 La purificación del ortofosfato de plata parcialmente reducido se hace simplemente por lavado repetido, tal y como en la limpieza de ortofosfato de plata puro. Sin embargo, la invención prevé que la conductividad del último agua de lavado, con ortofosfato de plata parcialmente reducido sea de menos de 20 $\mu\text{S}/\text{cm}$.

20 En la segunda y cuarta forma de realización, la reducción parcial se lleva a cabo sin que se ponga en solución en primer lugar una parte del ortofosfato de plata por medio de amoniaco. Aquí la reducción se lleva exclusivamente a cabo heterogéneamente, es decir, el agente reductor en solución reacciona con el ortofosfato de plata presente como sólido suspendido. En esta gestión de procesos la cantidad de agente reductor se selecciona en términos de la cantidad de ortofosfato de plata en suspensión de tal modo que una parte del ortofosfato de plata existente se reduce a plata metálica. En ello se utiliza una cantidad de agente reductor que según la estequiometría de la reducción es adecuada para reducir a plata metálica de 1% en peso a 65% en peso de ortofosfato de plata en suspensión. Si se sitúa la cantidad de agente reductor en este rango, entonces se genera un ortofosfato de plata parcialmente reducido, que por lo general muestra un exceso de iones de plata del ortofosfato de plata por encima de los átomos de plata de la plata metálica, y en cualquier caso no más de un átomo de plata por ión de plata.

35 El método de acuerdo con la quinta realización es similar a la cuarta realización y se refiere a una gestión de procesos particularmente preferido. Aquí, utiliza un citrato se, es decir, una sal de ácido cítrico, preferiblemente citrato trisódico como agente reductor, que también actúa como un agente dispersante para los sólidos en suspensión para con lo que se genera en cooperación con las otras características de este control de procesos un producto con propiedades particularmente ventajosas. La reducción se lleva a cabo a una temperatura de 70 ° C a 100 ° C, preferiblemente de 90 ° C a 100 ° C. El ortofosfato de plata formado en la primera parte del proceso se tritura opcionalmente antes de la reducción, especialmente para convertir de nuevo en pequeñas partículas discretas aglomerados que puedan haberse formado durante el proceso de secado.

45 En el método según la presente invención preferentemente se utiliza sólo agua ultrapura. Agua ultrapura se puede obtener por ejemplo por destilación en una columna de bases múltiples. Agua ultrapura se puede obtener también por desionización. La conductividad del agua ultrapura es muy baja y está en cualquier caso por debajo de 5 $\mu\text{S} / \text{cm}$.

50 Mediante la presente invención se pone a disposición fosfato de plata como medio para el tratamiento antimicrobiano de plásticos, los plásticos así tratados no tienen el problema de la fotoinestabilidad. En particular, no se requiere que el ortofosfato de plata se aplique sobre un portador antes de la incorporación en el precursor de plástico. De acuerdo con un procedimiento preferente de la invención, el ortofosfato de plata o el ortofosfato parcialmente reducido de plata no es añadido directamente al precursor de plástico o bien al el compuesto de plástico, sin haber sido previamente aplicado sobre un material de soporte inorgánico o una carga inorgánica, o haber sido mezclado con tales.

55 Por otra parte, la invención tampoco se limita a artículos de plástico sin material de relleno. Algunos precursores de plástico disponibles en el mercado ya contienen un material de relleno y otros aditivos tales como antioxidantes, pigmentos, plastificantes, etc. La invención se extiende a métodos en los que se utilizan este tipo de precursores de plástico que ya contienen cargas inorgánicas.

60 De acuerdo con la invención, también es posible que el ortofosfato de plata secado o el ortofosfato de plata parcialmente reducido secado sea mezclado primero con una carga inorgánica, antes de que la mezcla sea incorporada en el precursor de plástico. Esto puede por ejemplo ser útil para evitar la formación de aglomerados cuando el ortofosfato de plata o el ortofosfato de plata parcialmente reducido sean almacenados por un tiempo más largo antes de continuar su elaboración.

65

- La invención se extiende a métodos en los que, además, al menos otro material poco soluble en agua se incorpora en el producto precursor de plástico. El material adicional puede ser óxido de circonio, silicato de circonio, dióxido de titanio, óxido de zinc, fluoruro de calcio, carbonato de calcio, un aluminosilicato, hidroxilapatita, fluorapatita, sulfato de bario, sulfato de calcio o de carbono en cualquiera de sus formas, por ejemplo, grafito. Es posible proceder de tal manera que en primer lugar se efectúe la incorporación en el precursor de plástico del ortofosfato de plata o de la parte reducida ortofosfato de plata, y luego después la incorporación de otro material en el precursor de plástico. También se puede proceder mezclando inicialmente el ortofosfato de plata o el ortofosfato de plata parcialmente reducido con otro material poco soluble, y a continuación, la incorporación de esta mezcla en el precursor de plástico.
- Si el producto intermedio de plástico es un sistema de dos componentes, entonces el ortofosfato de plata o el ortofosfato de plata parcialmente reducido pueden primero ser entremezclados en uno de los componentes antes de que se añada el segundo componente.
- Para la incorporación de ortofosfato de plata, del ortofosfato de plata parcialmente reducido, y opcionalmente del otro material poco soluble en agua al experto en la materia se le presentan varios métodos disponibles. La incorporación se lleva a cabo preferiblemente con la ayuda de un mezclador, agitador, amasadora, molino de rodillos o una extrusora.
- El ortofosfato de plata o el ortofosfato de plata parcialmente reducido se usan preferentemente en una cantidad de 0,1% en peso a 10 % en peso, en particular de 0,5% en peso a 5% en peso, y lo más preferiblemente 1% a 3% en peso, basado en el peso total del producto de plástico para su incorporación en el precursor de plástico.
- Cuando se han incorporado todos los componentes deseados en el precursor de plástico, se forma el producto de plástico. Preferiblemente, el moldeo se realiza mediante extrusión, moldeo por inyección, prensado o prensado en caliente.
- La extrusión es un caso especial en la medida en que se puede utilizar por un lado para la incorporación de sólidos en el precursor de plástico y el otro lado para el moldeo del producto de plástico. La incorporación de sólidos en el precursor de plástico y la conformación del producto de plástico por lo tanto pueden llevarse a cabo utilizando el mismo aparato mediante selección de un extrusor adecuado.
- Los productos de plástico de la invención son nuevos, debido a su composición y debido a su fotoestabilidad. Se puede formar la mas amplia variedad de productos.
- Ejemplos de dispositivos médicos son los catéteres venosos, cánulas venosas periféricas, catéteres Sheldon, catéteres tipo Hickman, puerto catéter, en donde al menos la cámara del puerto se compone de material producido según la invención, adecuadamente también todos los demás componentes de la misma, catéter ventricular, catéter lumbar, catéter peritoneal, catéter urinario, endoprótesis uretrales, catéter de nefrostomía, drenajes torácicos así como el sistema de aspiración unido a éstos, tubos endotraqueales, cepillos de dientes (cerdas y mango), suturas quirúrgicas, material de sutura para la producción de textiles antimicrobianos, materiales para recubrimiento antimicrobiano, por ejemplo, mangueras de ventilación, apósitos antimicrobianos y apósitos para quemaduras.
- Sin embargo, la invención no solo se limita a aplicaciones médicas. Un acabado antimicrobiano es también deseable en productos plásticos que son tocados por diferentes personas. Ejemplos de tales productos son teléfonos, picaportes o teclados para computadoras.
- Los productos de plástico según la presente invención están disponibles de acuerdo con las diferentes realizaciones del método de acuerdo con la invención.
- El producto de plástico de acuerdo con la invención incluye ortofosfato de plata parcialmente reducido y está libre de metal coloidal.
- El producto de plástico de acuerdo con la invención comprende plástico y ortofosfato de plata parcialmente reducido distribuido en éste, el cual consiste de partículas de ortofosfato que en parte se han reducido a plata metálica. En las partículas hay un contacto directo entre el ortofosfato de plata y la plata metálica. La superficie de las partículas consiste en parte de ortofosfato de plata y en parte de plata metálica.
- El ortofosfato de plata parcialmente reducido presenta preferiblemente una proporción de iones de plata del ortofosfato de plata respecto a los átomos de plata de la plata metálica en el intervalo de 95:5 hasta 55:45, es decir, los iones de plata están presentes en exceso en comparación con los átomos de plata.

El tamaño de las partículas de fosfato de plata parcialmente reducido se puede medir por ejemplo por difracción láser. La medición puede realizarse según la norma DIN ISO 13320-1:1999-11. A medida que a continuación y en las reivindicaciones se especifiquen tamaños de partículas, estos han de entenderse como tamaños de partícula según medición mediante difracción de láser, en particular de conformidad con la norma DIN ISO 13320-1:1999-11. Hay, por ejemplo, disponible en el mercado un instrumento de medición adecuado bajo el nombre "SYMPATEC HELOS (H2023) & SUCELL".

Preferiblemente, el 95 % en peso, más preferiblemente 98 % en peso, y más preferiblemente 99% en peso de las partículas tienen un tamaño que varía de 0,5 a 50 μm . Se trata aquí del rango de tamaños absolutos de las partículas (y no de un rango de valores promedios).

Al experto en la materia le son conocidas diferentes formas de distribución del tamaño de partícula. La distribución del tamaño de partícula puede ser monomodal, bimodal o multimodal, es decir, puede mostrar un máximo o varios máximos. Preferiblemente, se trata de una distribución normal (distribución de Gauss), con un máximo o a una distribución que se corresponde aproximadamente con una distribución normal. El máximo se sitúa preferiblemente en el intervalo de 2 a 20 μm , especialmente de 3 a 12 μm , y lo más preferiblemente de 4 a 10 μm .

La invención también se refiere a un producto precursor de plástico, que contiene plástico, y dispersado en éste mismo contiene ortofosfato de plata parcialmente reducido, que consiste en partículas de ortofosfato de plata que se han reducido parcialmente a plata metálica, de manera que en las partículas se presenta un contacto directo entre el ortofosfato de plata y la plata metálica, y la superficie de las partículas se compone en parte de fosfato de plata y en parte de plata metálica. A partir de este precursor de plástico se puede producir por moldeo el producto de plástico. Las observaciones anteriores sobre el ortofosfato de plata contenido en el producto de plástico también se aplican al ortofosfato de plata contenido en el precursor de plástico.

Tanto en el producto de plástico como en el precursor de plástico, el plástico comprende preferiblemente poliuretano, policarbonato, silicona, cloruro de polivinilo, poliacrilato, poliéster, poliolefina, poliestireno o poliamida.

El producto de plástico según la invención puede consistir exclusivamente de plástico equipado con elementos antimicrobianos, tal y como puede obtenerse siguiendo un procedimiento según la invención, y en particular de plástico equipado con elementos antimicrobianos, el cuál contiene plástico, y ortofosfato de plata parcialmente reducido dispersado en éste.

El producto de plástico también puede estar constituido de tal modo que al menos una parte del mismo consiste del plástico de acabado antimicrobiano, y al menos otra parte del mismo de un material diferente. El otro material puede seleccionarse a partir de metales, vidrio, cerámica y plásticos.

En ello, el producto de plástico puede estar constituido de tal modo que su superficie esté constituida al menos parcialmente de plástico con acabado antimicrobiano, y al menos parcialmente de otros materiales. Alternativamente, el producto de plástico puede estar constituido de tal modo que el plástico de acabado antimicrobiano rodee el otro material de manera que la superficie del producto consista en su totalidad de este material sintético.

A continuación se explica la invención con más detalle por medio de ejemplos.

Ejemplo 1 - Preparación de ortofosfato de plata

Fue utilizado en un baño de agua un matraz de tres bocas con agitador de vidrio. En el matraz se depositaron previamente 700 ml de agua ultrapura (agua desionizada) y se disolvieron dentro 121,7g de AgNO_3 . A la solución se le añadió 120 ml de una solución de NH_3 al 25%. En ello, el precipitado marrón inicial se disolvió de nuevo completamente.

El contenido del matraz fue calentado a 60° C. Después de alcanzar la temperatura final se comenzó lentamente a verter gota a gota 200 ml de una solución de H_3PO_4 4-molar desde un embudo de goteo. Se formó en el lugar del goteo un precipitado amarillento, que inicialmente se separó de nuevo, pero que con la disminución del valor del pH se mantuvo estable.

Después de finalizar la adición de ácido fosfórico, se midió el valor de pH. Estaba dentro del rango de 6,0 a 6,8. Mediante la adición de una gota de ácido fosfórico en el filtrado claro se demostró que la precipitación estaba completa.

Después de enfriar, se separó el sólido de la suspensión obtenida de este modo, por medio de centrifugación. El sólido se volvió a dispersar en un gran volumen de agua desionizada. A partir de esta suspensión acuosa, el sólido se separó de nuevo. Este proceso de lavado se repitió varias veces. El filtrado de lavado final tenía una conductividad eléctrica de menos de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$.

Seguidamente el sólido lavado se secó a 80-90° C en un horno de convección.

Una imagen de difracción de rayos X del sólido obtenido se muestra en la Fig. 1. Es ortofosfato de plata cristalino puro.

Ejemplo 2 - Ensayo de resistencia a la luz

El ortofosfato de plata preparado según el Ejemplo 1 se expuso a la luz del día, tanto en forma seca como en suspensión en agua de grifo ordinaria, en recipientes de vidrio o recipientes de PE por más de 5 meses al aire libre. No se observó ningún cambio de color.

Se compararon las muestras de ortofosfato de plata pura, y las muestras de 10% de ortofosfato de plata sobre sulfato de bario habiéndolo expuesto y no expuesto estas a la luz. Para este propósito se midieron analíticamente el contenido de plata total y el contenido de plata iónica en las muestras. Las muestras expuestas se sometieron a exposición a la luz del día 8 semanas al aire libre. Los resultados se dan en la 1:

Tabla 1 - Analítica de contenidos de plata antes y después de la exposición de las muestras

Muestra	Tras exposición a luz		Sin exposición	
	Ag-%total	Ag ⁺ /%	Ag-%total	Ag ⁺ /%
Ag ₃ PO ₄	78,89 +/- 1,41	78,83 +/- 1,61	80,58 +/- 5,96	78,38 +/-0,08
10%Ag ₃ PO ₄ BaSO ₄	7,67 +/-0,10	7,92 +/- 0,20	7,62 +/- 0,07	7,80 +/- 0,08

Los rangos de error dados en la tabla se han calculado a partir de mediciones múltiples. El contenido teórico de plata en Ag₃P0₄ es de 77,31 % en peso.

Si para la suspensión del ortofosfato de plata al agua de grifo se le añade glucosa como agente reductor, entonces ya tras dos horas de exposición se observa la esperada reducción superficial en un cambio de color hacia el verde. Una forma de prevenir tales sorprendentes cambios de color en productos de plástico que contienen sustancias reductoras, se encontró en la reducción parcial del ortofosfato de plata pura de acuerdo con las primera y segunda realizaciones de la invención.

Ejemplo 3 - Reducción parcial de Ag₃P0₄

5 g de Ag₃P0₄ se suspendieron en 150 ml de agua ultrapura. En el caso de Ag₃P0₄ se trataba de material secado, que había sido preparado por el procedimiento de acuerdo con el ejemplo 1. Después de añadir 1,7 ml de solución de NH₃ al 25%, la suspensión se calentó a 60 ° C. 1,1 g de monohidrato de glucosa se disolvieron en 150 ml de agua ultrapura, se transfirió a un embudo de goteo y tras alcanzar la temperatura de 60 ° C se fue añadiendo lentamente gota a gota a la suspensión. El tiempo de goteo fue de entre 1,5 y 2 horas.

Al finalizar la reducción, se había formado una suspensión que tenía un color gris azulado. El valor de pH era de 8 a 9. Se pudo percibir claramente una liberación de amoníaco durante la reducción.

A la suspensión se le añadió ácido fosfórico para ajustar el valor de pH a un valor en el rango de 6 a 6,8. En este caso, el color cambiaba de gris azulado a marrón verdoso.

El sólido fue separado del líquido, y de nuevo dispersado en agua pura y separado de nuevo. La separación del sólido se llevó a cabo por centrifugación. El proceso de lavado se repitió cuatro veces. La conductividad eléctrica del último filtrado (agua de lavado) era de <20 $\mu\text{S} / \text{cm}$. Posteriormente se secó el sólido.

Mediante análisis químico de la composición se determinaron los valores siguientes:

Contenido Ag⁺ : 58,02 % en peso
 Contenido Ag⁰ : 19,68 % en peso

Se muestra en la Fig. 2 una toma de difracción de rayos x de este producto. Además de los picos de ortofosfato de plata, también se pueden ver bandas de plata metálica.

Ejemplo 4 - Liberación de plata de ortofosfato de plata con diferentes valores de pH (no según la presente invención)

En tres frascos tipo Erlmeier se presentaron en cada uno 40 ml de agua ultrapura. Se fijaron los valores de pH iniciales pH_0 dados en la Tabla 2 a continuación. Luego, respectivamente se añadió 1 g de ortofosfato de plata. Los frascos tipo Erlmeier se sellaron y se agitaron durante tres horas a temperatura ambiente. Después, en el filtrado claro, el valor pH final y la concentración de plata se midieron respectivamente.

Tabla 2: Liberación de plata de AG_3PO_4 a diferentes valores de pH

Prueba.-Nr.	pH al comienzo	pH al final	Concentracion de Ag- en mg/
1	9,15	7,44	6,8
2	3,77	7,40	26,40
3	5,20	7,40	10,00

Con un pH de partida de 3,77 se observa una solubilidad mejorada. (Sin efecto hidrolítico la concentración debería ser de 5 mg / l).

En el uso del producto de plástico según la invención en un medio ácido debe tenerse en cuenta esta circunstancia. También se debe tener en cuenta que el fosfato de plata tiene un efecto tampón. La liberación de iones de plata de los productos de plástico de la invención, por supuesto, será mucho más baja que la liberación de plata en este ejemplo.

Ejemplo 5 - Liberación de iones de plata hecha de plástico de silicona (No según la invención)

Un ortofosfato de plata pura producido de acuerdo con el ejemplo 1 se incorporó en un producto precursor sintético de silicona disponible en el mercado. Después, el producto sintético de silicona recibió 1% en peso de fosfato de plata correspondiente a un 0,77% en peso de plata. El producto precursor se formó creando una película. La película fue cortada en pequeñas tiras.

Se agitaron 5,02 g de estas pequeñas tiras en 50 ml de agua desionizada en un frasco de vidrio sellado (agitador rotatorio). Según los tiempos de elución que se indican en la siguiente Tabla 3, y para la determinación de la plata se tomaron respectivamente 10 ml del recipiente, y antes del siguiente período de agitación se sustituyó el volumen sacado por agua fresca desionizada.

Tabla 3: Liberación de plata a partir de resina de silicona en agua desionizada

Tiempo de elución h	Concentracion medida de AG en $\mu g/l$	Cantidad eluída total μg	Vel. de elución en $\mu g/$
0	0	0	0
2	161	8,05	4,03
4	167	9,96	1,00
6	171	11,83	0,94
8	164	13,19	0,68
72	393	26,28	0,20

Tras una liberación rápida inicial de los iones de plata (liberación desde las zonas de superficie) se observó una fase posterior con liberación más lenta. Después de 72 horas, se había eluído sólo el 0,07% en peso de la cantidad total de plata existente en el plástico. Por lo tanto, se puede partir de la base que el efecto antimicrobiano durará mucho tiempo.

Ejemplo 6 - Liberación de plata de poliuretano termoplástico (no según la invención)

Ortofosfato de plata producido de acuerdo con el Ejemplo 1 fue primero mezclado con sulfato de bario. La mezcla así obtenida se incorporó en un precursor de plástico de poliuretano termoplástico. Tras la

incorporación, el poliuretano precursor contenía 20% en peso de sulfato de bario y 6% en peso de ortofosfato de plata.

5 Se preparó un precursor de plástico correspondiente usando un ortofosfato de plata parcialmente reducido preparado según el ejemplo 3. Este precursor de plástico contenía 20% en peso de sulfato de bario y 6% en peso de ortofosfato de plata parcialmente reducido según el ejemplo 3.

Los dos precursores fueron extruídos respectivamente en tiras de 3,5 cm de ancho y 0,5 mm de espesor.

10 Se agitaron respectivamente unos 7,7 g de las tiras cortadas en varias de piezas (superficie 280 cm²) en 100 ml de agua ultrapura dentro de recipientes sellados en un agitador rotatorio. Después de ciertos períodos de tiempo, el líquido fue separado completamente y se determinó el contenido de plata en el líquido. Las muestras del plástico fueron después agitadas de nuevo en una cantidad de agua fresca.

15 A partir de los contenidos de plata analizados se calculó la cantidad total de plata obtenida en función del tiempo de elución. Los resultados se muestran gráficamente en la Fig. 3

Además, se calculó la velocidad de liberación de plata, es decir, la liberación de plata por unidad de tiempo. Los resultados se muestran gráficamente en la Fig. 4

20 Por medio de este método se quería simular un sistema abierto característico de los procesos de flujo.

25 Como era de esperar, la liberación de plata disminuye con el tiempo. Llama la atención que el poliuretano con ortofosfato de plata parcialmente reducido muestra en la fase inicial una liberación mas elevada que el poliuretano con ortofosfato de plata pura. Después de un cierto tiempo, las velocidades de liberación de plata de las dos muestras comparadas se aproximan.

Ejemplo 7 - Eficacia antimicrobiana de los materiales de tubo de catéter de silicona

30 Se mezclaron 6 partes en peso de ortofosfato de plata producido según el Ejemplo 1, con 94 partes en peso de sulfato de bario. La mezcla contenía 4,6% en peso de Ag⁺. La mezcla fué incorporada en un precursor de plástico de silicona. El precursor de plástico contenía entonces 20% en peso de la mezcla de sulfato de bario y ortofosfato de plata. Se formó un tubo de catéter. Este se denominará de aquí en adelante como material 1. En ello no se trata de un producto de plástico según la invención.

35 En un plástico de silicona fue incorporado ortofosfato de plata parcialmente reducido. El ortofosfato de plata parcialmente reducido contenía 67,3% en peso de Ag⁺ y 10,4 en peso de Ag⁰. El producto de plástico contenía 2 % en peso del ortofosfato de plata parcialmente reducido. Se formó un tubo de catéter. Este material se denomina en lo sucesivo material 2. Se trata de un producto de plástico según la invención.

40 El material 3 no es de acuerdo con la invención y solo se utiliza para fines comparativos. Este se trata de un material de tubo de catéter conteniendo 20% en peso de un aditivo seleccionado a partir de sulfato de bario, 5 % en peso de Ag⁰ y 5%, y 5% en peso de ortofosfato de plata, todo basado en el aditivo (5 en peso% de Ag⁰, y 3,85 % en peso de Ag⁺). En la preparación del aditivo el sulfato de bario se trató primero con plata coloidal, y luego se mezcló con el ortofosfato de plata.

50 El material 4 no es un material de acuerdo con la invención, pero sí una muestra cero aportada con fines de comparación. En el material 4 se trata un tubo de catéter de silicona sin ningún aditivo con contenido de plata.

La eficacia antimicrobiana de estos cuatro materiales de tubo de catéter diferentes se muestra en la tabla 4 a continuación.

Tabla 4: Eficacia antimicrobiana de los materiales de tubo de catéter (silicona). Recuento de bacterias inicial: 10⁷ / ml de E. coli

Material	Crecimiento de bacterias tras el procedimiento							
	3 h	5 h	10 h	15 h	20 h	25 h	30 h	35 h
1	5+	1+	1+	0	0	0	0	0
2	5+	1+	1+	(1+)	0	0	0	0
3	5+	1+	0	0	0	0	0	0
4	5+	5+	4+	4+	4+	4+	4+	4+

- 5
- 5+ Superficie de aplanamiento c. crecimiento excesivo
 - 4+ Superficie de aplanamiento c. crecimiento fuerte
 - 3+ Superficie de aplanamiento c. crecimiento
 - 2+ Superficie de aplanamiento c. crecimiento débil
 - 1+ Superficie de aplanamiento c. crecimiento puntual
 - (1+) solo una colonia
 - o Superficie de aplanamiento sin crecimiento

10 El material 1 es un producto de plástico no según la invención y el material 2 es un producto de plástico según la invención. En relación con el tubo de catéter, el contenido de plata fue de 0,92 % en peso del material 1 y 1,55% en peso del material 2.

15 En el material 3 se trata un producto comparativo que contiene nanoplatina activada según el documento WO 20 04 205 con un contenido de plata total de 1,77% en peso.

Ejemplo 8 - Reducción parcial con dihidrato de citrato de sodio

20 Se trituró en un mortero ortofosfato de plata según Ejemplo 1 para así desmenuzar aglomerados eventualmente formados durante el tiempo de secado. 20 g de este Ag_3PO_4 se suspendieron en agua desionizada, y la suspensión se calentó a 98 ° C. Por separado se disolvió la cantidad 12,3 g de citrato trisódico-dihidrato en 60 ml de agua desionizada en caliente a 98 ° C y la solución caliente se añadió de golpe a la suspensión caliente. La reacción se agitó durante 60 minutos a 98 ° C. Tras unos 10 minutos ocurrió la primera decoloración (ocre / marrón). Con el aumento de tiempo de reacción, el sólido se volvía más oscuro. Después del lapso de 60 minutos, se apagó el calentador del recipiente de reacción y se continuó con la agitación hasta enfriarse a temperatura ambiente.

30 El sólido se separó por centrifugación. En agua clara, se midieron el pH y la conductividad eléctrica; pH = 7,9 y $\alpha\epsilon = 8.21 \mu S / cm$. El sólido se sumergió en 500 ml de agua desionizada, se lavó y se separó de nuevo. Esta operación se repitió tres veces. La conductividad eléctrica en el último agua de lavado fue de menos de 10 $\mu S / cm$, el pH fue de 8,0.

El sólido separado se secó a 90 ° C en un horno de convección durante varias horas.

35 El análisis químico: Ag_{total}: 77,1%, Ag⁺: 72,8%, Ag⁰: 4,3%

Ejemplo 9 y Ejemplo Comparativo 1 - plásticos equipados de elementos antimicrobianos según la invención y según el estado anterior de la técnica.

40 Aditivo 1: De acuerdo con el método según el Ejemplo 7 del documento WO 2004/024205 se adsorbió plata sobre sulfato de bario y a continuación se produjo fosfato de plata in statu nascendi. El producto del Ejemplo 7 del documento WO 2004/024205 tenía la composición de 91.4% en peso de sulfato de bario, 3,6% en peso de plata y 5% en peso de fosfato de plata. En el presente ejemplo comparativo 1, la composición del producto difería levemente. En el ejemplo comparativo 1 el aditivo tenía una composición de 90% en peso de sulfato de bario, 5% en peso de plata, y 5% en peso de ortofosfato de plata.

45 Aditivo 2: En el ejemplo 9 de la invención se utilizó el ortofosfato de plata parcialmente reducido, producido por reducción con dihidrato de citrato de sodio, según el Ejemplo 8. Se produjo como aditivo 2 una mezcla de 98% en peso de sulfato de bario y 2% en peso de ortofosfato de plata parcialmente reducido.

50 Aditivo 1 y Aditivo 2 se incorporaron en caucho de silicona. Se utilizó un caucho de silicona disponible comercialmente bajo el nombre MED 4065, de la empresa Nusil Technology, Irvine, California. Las cantidades se eligieron de tal manera que fue creado un producto que consistía en 20 % en peso del Aditivo 1 o 2, y 80% en peso de caucho de silicona.

55 Para la incorporación se empleó un laminador de dos rodillos, $v = 141 \text{ mm / s}$, anchura de separación: 2 mm, deslizamiento = 20% a temperatura ambiente en respectivamente 30 carreras. El material así obtenido se comprimió formando hebras con un diámetro de 2,5 mm. Estas endurecieron durante 4 horas a 150 ° C y seguidamente se secaron durante 24 horas en un desecador.

60 Los materiales plásticos así dotados tenían las siguientes composiciones:

Ejemplo comparativo 1: 80% en peso de MED 4065 y 20% en peso de aditivo 1, es decir, 2% en peso de plata / fosfato de plata con relación a la composición del plástico dotado.

ES 2 566 400 T3

Ejemplo 9: 80% en peso de MED 4065 y 20% en peso de aditivo 2, es decir, 0,4% en peso de fosfato de plata parcialmente reducida con relación a la composición de polímero dotado.

5 De las hebras así obtenidas, se añadieron en un vial de muestra con 5 ml de un agua ultrapura respectivamente 28 trozos de 1 cm de longitud. Las 28 piezas juntas tenían una superficie total de 25 cm^2 (superficie de una pieza: $r = 0,125 \text{ cm}$, $h = 1 \text{ cm}$ $2\pi r^2 + 2\pi r h = 0,884 \text{ cm}^2$ Se produjo una relación proporcional entre la superficie total de las piezas de muestra y el volumen de agua de $25 \text{ cm}^2 / 5 \text{ ml}$ Los recipientes de muestra se incubaron en un calentador 38° C . Después de 1 día, 2 días, y 4, 5, 6, 9, 10, 15 y 16 días se vertió el agua y se recogió para el análisis, y se vertieron de nuevo respectivamente 5 ml de agua ultrapura.

10 Se analizó el agua decantada por el contenido de plata. Para este fin, se utilizó la espectrometría de masas con acoplamiento inductivo.

15 Los experimentos se detuvieron respectivamente tras alcanzarse un gráfico plano de la concentración de plata.

20 La siguiente Tabla 5 muestra la concentración de plata medida respectivamente en $\text{ng} / \text{cm}^2 / \text{d}$, es decir, la cantidad de plata (cationes de plata) liberada por día en nanogramos por centímetro cuadrado de superficie de las muestras.

Tabla 5

Día	Liberación de plata ($\text{ng}/\text{cm}^2 / \text{d}$)	
	Prueba comparativa 1	Prueba 9
1	300	360
2	80	44
5	56	58
10	70	22
16		24

25 El plástico de la invención en el Experimento 9 contenía 0,4% en peso de ingrediente activo (ortofosfato de plata parcialmente reducido), mientras que el plástico de la técnica anterior en el Ejemplo Comparativo 1 tenía un contenido de ingrediente activo (plata y fosfato de plata) de 2% en peso. La comparación muestra que el plástico según la invención, con una quinta parte de la concentración de compuesto activo, proporcionaba una liberación inicial más alta de cationes de plata. La caída a un gráfico plano suficiente era entonces más rápida.

30 El plástico de la invención por lo tanto muestra propiedades que en particular son ventajosas para su uso en dispositivos médicos. En el campo de la medicina se desea una liberación inicial elevada, para que, por ejemplo, los gérmenes introducidos durante la implantación sean destruidos rápidamente. Un gráfico plano de liberación adecuado, pero bajo, es particularmente ventajoso en los implantes de larga duración, ya que aquí la cantidad total de plata liberada durante el tiempo de vida no debe ser demasiado alta, con el fin de evitar un efecto tóxico.

40 Sorprendentemente, se ha encontrado que con un ortofosfato de plata parcialmente reducido mediante citrato se consigue un potencial de liberación de plata particularmente favorable para implantes a largo plazo. Además, la comparación muestra que según la presente invención puede conseguirse una liberación de plata suficiente para el efecto antibacteriano con un empleo de sustancias activas significativamente menor, lo que es particularmente importante para productos de consumo.

REIVINDICACIONES

1. Procedimiento para producir un producto de material plástico antimicrobiano, que comprende

- 5 (a) Proporcionar una solución de una sal de plata en amoníaco acuoso,
 (b) adición de ácido fosfórico bajo precipitación de ortofosfato de plata como sólido, que está contenido en la suspensión hasta que el valor pH de la suspensión esté entre 6,0 y 8,0 ,
 (c) separar el material sólido, y así como
- 10 los pasos siguientes de acuerdo a la alternativa 1
- (d1) se suspende el material sólido en agua desionizada,
 (e1) añadir amoníaco acuoso a la suspensión y calentamiento de la mezcla a una temperatura en el intervalo de 40-90 ° C, en el que la cantidad de amoníaco es tal que a la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90°C, 1% en peso a 80% en peso de iones de plata entra en solución,
 (f1) adición de un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90° C en una cantidad suficiente como para reducir los iones de plata en solución a plata metálica, de modo que se forma como sólido suspendido un ortofosfato de plata parcialmente reducido
- 15 (g1) separar el material sólido,
 (h1) lavado repetido del sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 C° de la última porción del agua de lavado tras la separación del material sólido tenga un valor por debajo de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, o
- 20
- 25 los pasos siguientes de acuerdo a la alternativa 2
- (d2) suspender el sólido en agua desionizada,
 (e2) añadir un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90 C° en una cantidad suficiente, de 1% a 65% en peso, como para reducir el ortofosfato de plata contenido en la suspensión del sólido a plata metálica, de modo que se forme como sólido un ortofosfato de plata reducido parcialmente
- 30 (f2) separar el material sólido,
 (g2) lavar repetidamente el material sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 C° de la última porción del agua de lavado tras la separación del sólido tenga un valor por debajo de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, o
- 35
- los pasos siguientes de acuerdo a la alternativa 3
- (d3) lavar repetidamente el material sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 C° de la última porción del agua de lavado tras la separación del sólido muestre un valor de menos de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$,
 (e3) se suspende el material sólido en agua desionizada,
 (f3) adición de amoníaco acuoso a la suspensión y calentamiento de la mezcla a una temperatura en el intervalo de 40 a 90 C° , siendo en ello la cantidad de amoníaco tal que a la temperatura seleccionada en el intervalo de 40 a 90 C° entren en solución de 1% a 80 % en peso de los iones de plata,
 (g3) adición de un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90 C° en una cantidad suficiente como para reducir los iones de plata en solución a plata metálica, de modo que se forme como sólido un ortofosfato de plata parcialmente reducido.
- 40 (h3) separar el material sólido,
 (i3) lavar repetidamente el material sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 C° de la última porción del agua de lavado tras la separación del sólido tenga un valor de menos de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, o
- 45
- 50
- 55 los pasos siguientes de acuerdo a la alternativa 4
- (d4) lavar repetidamente el sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 C° de la última porción del agua de lavado tras la separación del sólido tenga un valor de menos de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$,
 (e4) se suspende el material sólido en agua desionizada
 (f4) añadir un agente reductor a la temperatura elegida en el intervalo de 40 a 90 C° en una cantidad suficiente como para reducir a plata metálica de 1 a 65% en peso del ortofosfato de plata contenido en la suspensión del sólido., de modo que se forme como sólido un ortofosfato de plata parcialmente reducido,
 (g4) separar el material sólido,
- 60
- 65

- (h4) lavar repetidamente el material sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 ° C de la última porción del agua de lavado tras la separación de los sólidos arroje un valor por debajo de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, o
- 5 los pasos siguientes de acuerdo con la alternativa 5
- (d5) lavar varias veces el material sólido separado con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25 ° C de la última porción del agua de lavado tras la separación del sólido tenga un valor por debajo de 50 $\mu\text{S} / \text{cm}$, preferiblemente menos de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$,
- 10 (e5) secar el material sólido,
(f5) opcionalmente trituración del material sólido secado,
(g5) suspender el material sólido en agua desionizada y calentar la suspensión a una temperatura en el intervalo de 70° C a 100° C,
- 15 (h5) disolver citrato, preferiblemente citrato trisódico, en agua desionizada y calentamiento de la solución acuosa a una temperatura en el intervalo de 70 ° C a 100 ° C , en lo que la cantidad de citrato esté dimensionada de tal modo que sea suficiente como para reducir a plata metálica entre 1% y 65% en peso del ortofosfato de plata triturado contenido en la suspensión del material sólido
- 20 (i5) adición de la solución acuosa de citrato en una porción a la suspensión y agitar la suspensión a una temperatura en el intervalo de 70 ° C a 100 ° C formando como un sólido un ortofosfato de plata parcialmente reducido, manteniéndose en ello la temperatura dentro de dicho rango mediante suministro de calor,
- 25 (k5) finalizar el suministro de calor y seguir agitando la suspensión hasta que ésta se haya enfriado a temperatura ambiente,
(l5) separar el material sólido,
(m5) lavado repetido del material sólido con porciones de agua desionizada hasta que la conductividad específica a 25° C de la última porción de agua de lavado tras la separación del material sólido tenga un valor de por debajo de 20 $\mu\text{S} / \text{cm}$, y
- 30 los pasos adicionales de
- (n) secar el material sólido,
(o) incorporación del material sólido en un precursor de plástico, que no haya sido tratado con o contenga un metal coloidal, y
- 35 (p) moldeado del producto de plástico.
- 40 2. Método de acuerdo con las alternativas 1 a 4 de la reivindicación 1, **caracterizado porque** el agente reductor se selecciona a partir de azúcares, en particular glucosa, aldehídos, hidroquinona, ácido tartárico, sales de ácido cítrico y de hidrazina.
- 45 3. Método de acuerdo con las alternativas 1 a 4 de la reivindicación 1, o la reivindicación 2 **caracterizado porque** a la suspensión del ortofosfato de plata parcialmente reducido, se le añade ácido fosfórico antes de la separación de los materiales sólidos, para ajustar un valor de pH en el intervalo de 6,0 a 8,0.
- 50 4. Método de acuerdo con la alternativa 5 de la reivindicación 1, **caracterizado porque** la suspensión en el paso (i5) es agitada por un tiempo de 20 minutos a 3 horas a una temperatura de 70° C a 100 ° C formándose el fosfato de plata parcialmente reducido.
- 55 5. Método de acuerdo con la alternativa 5 de la reivindicación 1, de acuerdo a la reivindicación 4, **caracterizado porque** la temperatura en las etapas (g5), (h5) e (i5) es de 90° C a 100 ° C.
- 60 6. Se utiliza el método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** se utiliza solamente agua ultrapura.
- 65 7. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sólido se separa por centrifugación.
8. Método de acuerdo con la reivindicación 7, **caracterizado porque** el sólido se dispersa en agua ultrapura para el lavado, y después se separa por centrifugación.
9. Método según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sólido secado se incorpora en el precursor de plástico en una cantidad de 0,1% a 10% en peso, preferiblemente de 0,5% a 5% en peso, y en particular de 1% a 3% en peso; %, basado en el peso total del producto de plástico.

10. Método de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el precursor de plástico comprende poliuretano, policarbonato, silicona, cloruro de polivinilo, poliacrilato, poliéster, poliolefina, poliestireno o poliamida.
- 5 11. Método de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el material sólido se incorpora en el precursor de plástico después de secarse, sin previamente haber sido aplicado a un material de soporte inorgánico o a un material de relleno inorgánico o haber sido mezclado con tal material.
- 10 12. El método de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sólido se mezcla tras del secado primero con una carga inorgánica, y la mezcla es incorporada en el producto de plástico.
- 15 13. Método según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque**, adicionalmente al menos se selecciona otro material poco soluble en agua a partir de dióxido de circonio, circonio, dióxido de titanio, óxido de zinc, fluoruro de calcio, carbonato de calcio, silicatos de aluminio, hidroxiapatita, fluorapatita, sulfato de bario, sulfato de calcio y carbono en sus diversas formas, y se incorpora en el precursor de plástico.
- 20 14. Método de la reivindicación 12, **caracterizado porque** la carga se selecciona de los materiales poco solubles en agua de acuerdo con la reivindicación. 13
15. Método de acuerdo con una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** tras incorporación del sólido el precursor de plástico se elabora conformando un catéter médico.
- 25 16. Método según una de las reivindicaciones 1 a 14, **caracterizado porque** el precursor de plástico se aplica sobre un soporte de material diferente.
- 30 17. Método según una de las reivindicaciones anteriores, **caracterizado porque** el sólido no se aplica a un material de soporte inorgánico.
- 35 18. Método según la reivindicación 17, **caracterizado porque** el sólido no se aplica a un óxido de titanio, magnesio, aluminio, silicio, cerio, circonio, hafnio, niobio o tántalo o sulfato de bario, o hidroxiapatita de calcio o una mezcla de los mismos.
- 40 19. Método según la reivindicación 18, **caracterizado porque** el sólido no se aplica a dióxido de titanio.
20. Producto de plástico obtenible mediante el procedimiento según una de las reivindicaciones anteriores.
- 45 21. Producto de plástico según la reivindicación 20, **caracterizado porque** se compone de plástico antimicrobiano, que es obtenible de acuerdo con una de las reivindicaciones 1 a 14.
- 50 22. Producto de plástico según la reivindicación 20, **caracterizado porque** al menos una parte del mismo está hecho a partir de plástico antimicrobiano, que es obtenible mediante el proceso según una de las reivindicaciones 1 a 14, y al menos otra parte del mismo es de un material diferente.
- 55 23. Producto de plástico según la reivindicación 22, **caracterizado porque** el otro material se selecciona a partir de metales, vidrio, cerámica y plásticos se selecciona.
- 60 24. Producto de plástico según la reivindicación 22 o 23, **caracterizado porque** su superficie se compone al menos parcialmente de plástico antimicrobiano y está hecho al menos parcialmente de otros materiales.
25. Producto de plástico según la reivindicación 22 o 23, **caracterizado porque** el plástico antimicrobiano rodea el otro material de manera que la superficie del producto consiste únicamente en el plástico de acción antimicrobiana.
26. Producto de plástico según la reivindicación 20, el cuál es un catéter.
27. Producto de plástico según una de las reivindicaciones 20 a 26, **caracterizado porque** está libre de un material de soporte inorgánico para el sólido.
28. Producto de plástico según la reivindicación 27, **caracterizado porque** no contiene un óxido de titanio, magnesio, aluminio, silicio, cerio, circonio, hafnio, niobio o tántalo o hidroxiapatita de calcio o sulfato de bario como un portador para los sólidos.

29. Producto de plástico según la reivindicación 28, **caracterizado porque** no contiene dióxido de titanio como material de soporte para el sólido.
- 5 30. Producto de plástico, **caracterizado porque** contiene plástico y distribuido en él ortofosfato de plata parcialmente reducido, que consiste de partículas de ortofosfato de plata que se han reducido parcialmente a plata metálica de manera que en las partículas hay un contacto directo entre el ortofosfato de plata y la plata metálica, y la superficie de la partículas en parte consta de fosfato de plata y en parte de plata metálica.
- 10 31. Producto precursor de plástico **caracterizado porque** contiene plástico y se distribuido en ella ortofosfato de plata parcialmente reducido, que consiste en partículas de ortofosfato de plata que se han reducido parcialmente a plata metálica, de manera que en las partículas existe un contacto directo entre el ortofosfato de plata y la plata metálica, y la superficie de las partículas en parte constan de fosfato de plata y en parte de plata metálica.
- 15 32. Producto de plástico según la reivindicación 30 o de plástico precursor según la reivindicación 31, **caracterizado porque** el ortofosfato de plata parcialmente reducido muestra una proporción de iones de plata de ortofosfato de plata respecto a los átomos de plata de la plata metálica en el rango de 95:5 a 55:45.
- 20 33. Producto de plástico o precursor de plástico de acuerdo con una de las reivindicaciones 30 a 32, **caracterizado porque** las partículas tienen un tamaño de partícula según medición por difracción de láser, muestran tal tamaño de partícula que 95%, preferiblemente 98%, y en particular 99% en peso de las partículas tienen un tamaño en el rango de 0,5 a 50 μm .
- 25 34. Producto de plástico o producto precursor de plástico según la reivindicación 33, **caracterizado porque** la distribución del tamaño de partícula tiene un máximo, y el máximo se sitúa en el intervalo de 2 a 10 μm , preferiblemente en el intervalo de 3 a 12 μm y, en particular en el intervalo de 4 a 10 μm .
- 30 35. Producto de plástico o producto precursor de plástico según una de las reivindicaciones 30 a 34, **caracterizado porque** el plástico comprende poliuretano, policarbonato, silicona, cloruro de polivinilo, poliacrilato, poliéster, poliolefina, poliestireno o poliamida.
- 35 36. Producto de plástico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 y 32 a 35, **caracterizado porque** se compone de plástico, en el que se distribuye el ortofosfato de plata parcialmente reducido.
- 40 37. Producto de plástico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 y 32 a 35, **caracterizado porque** al menos una parte del mismo está hecha de plástico, en el que se dispersa el ortofosfato de plata parcialmente reducido, y al menos otra parte de la misma está hecha de un material diferente.
- 45 38. Producto de plástico según la reivindicación 37, **caracterizado porque** el otro material se selecciona a partir de metales, vidrio, cerámica y plásticos.
- 50 39. Producto de plástico según la reivindicación 37 o 38, **caracterizado porque** su superficie al menos parcialmente se compone de plástico, en el que se haya distribuido el ortofosfato de plata parcialmente reducido, y al menos parcialmente está hecha de otro material.
- 40 40. Producto de plástico según la reivindicación 37 o 38, **caracterizado porque** el plástico en el que se distribuye el ortofosfato de plata parcialmente reducido rodea el otro material, de modo que la superficie del producto consiste en su totalidad de este material sintético.
- 50 41. Producto de plástico de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones 30 y 32 a 40, que es un catéter.

Fig. 1

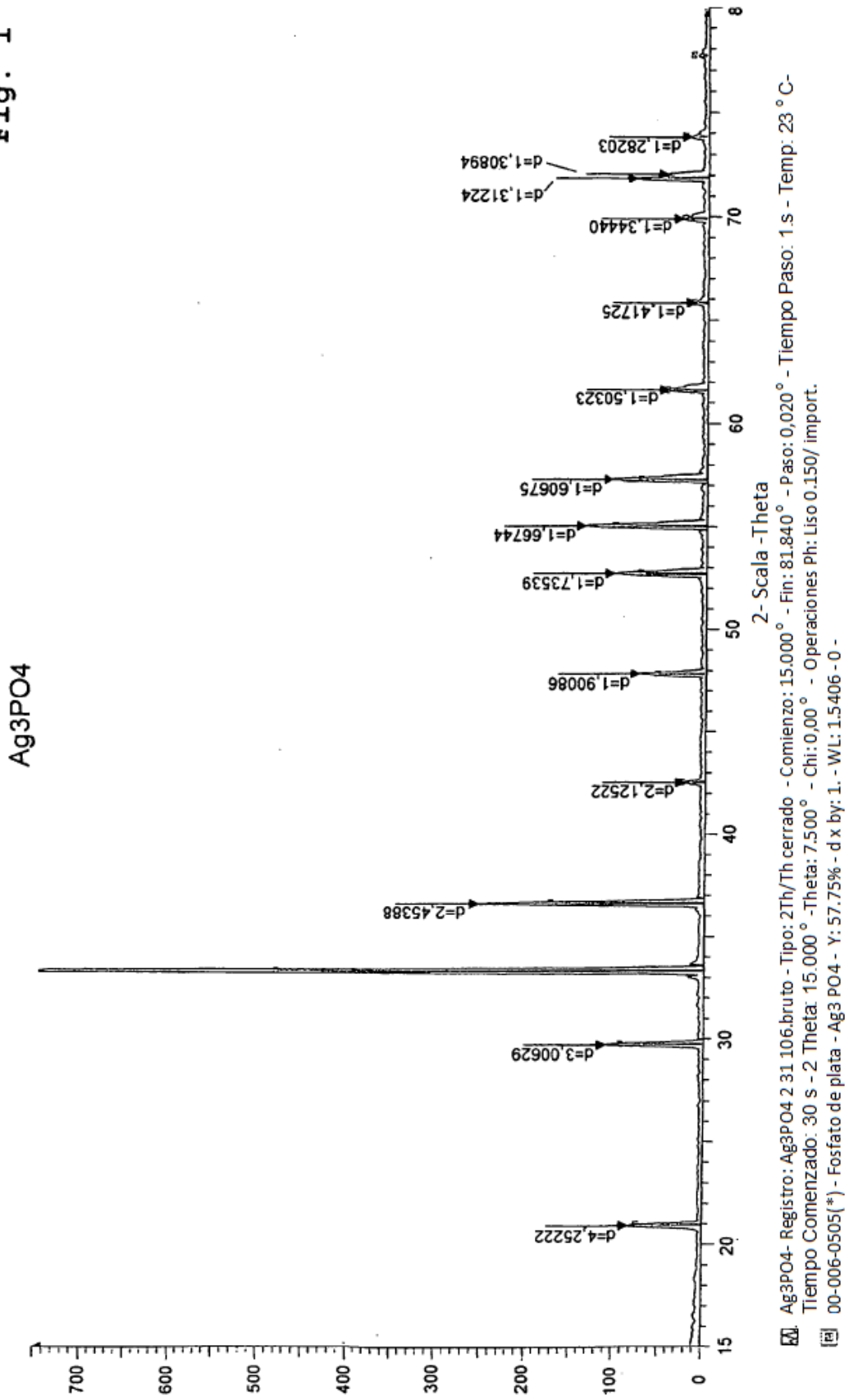
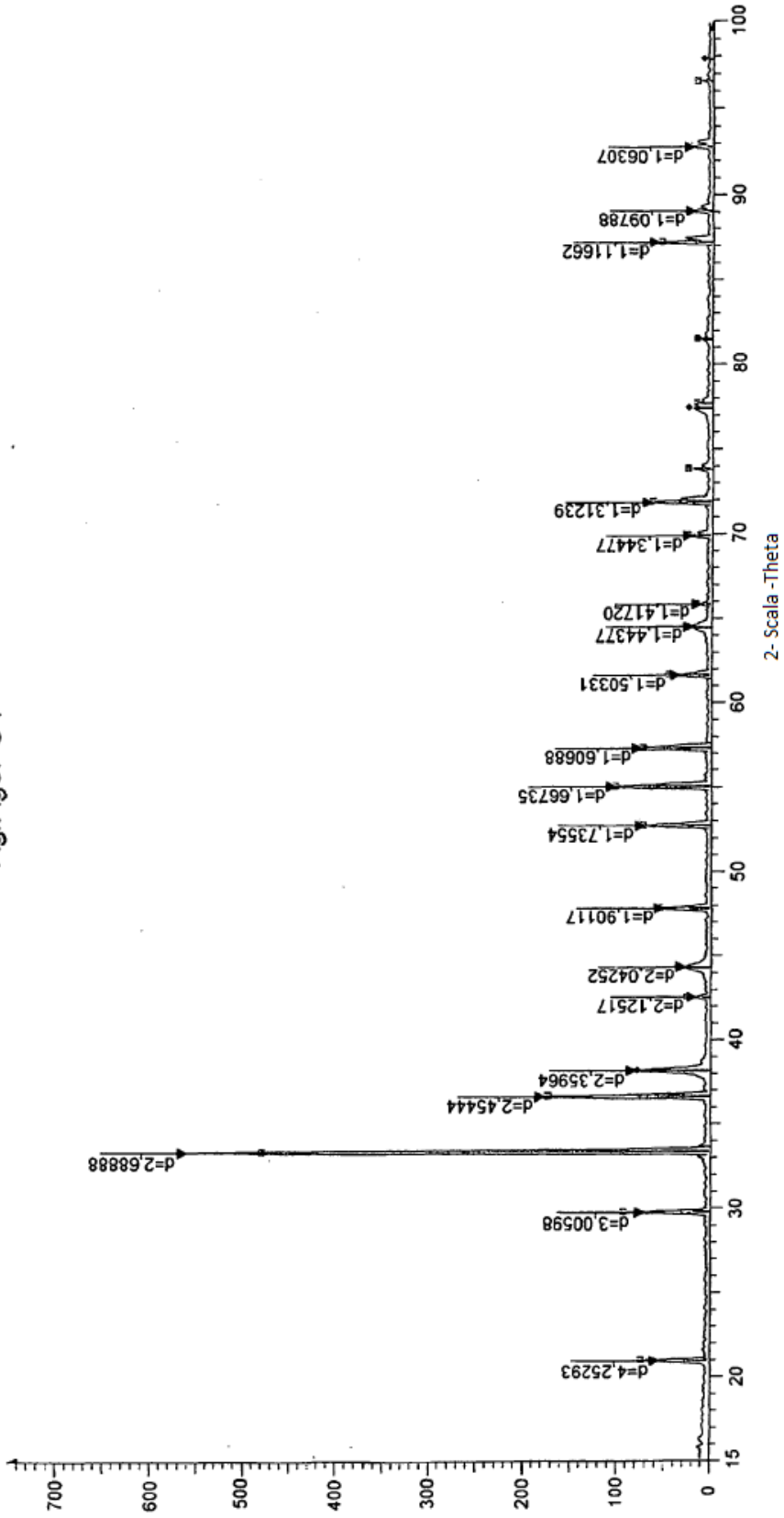


Fig. 2

Ag/Ag₃PO₄



Ag - Registro: Ag_Ag3PO4_130207.bruto - Tipo: 2Th/Th cerrado - Comienzo: 15.000° - Fin: 100.000° - Paso: 0.020° - Tiempo Paso: 1 s - Temp: 18 ° C -
 Tiempo Comenzado: 57 s - 2 - Theta: 15.000° - Theta: 7.500° - Chi: 0.00° - Operaciones Phi: Liso 0.150/ import.
 00-006-0505(*) - Fosfato de plata - Ag3 PO4 - Y: 84.48% - d x by: 1. - WL: 1.5406 - 0 -
 00-004-0783(l) - plata-3C, syn - Ag- Y: 12.70% - d x by: 1. - WL: 1.5406 - 0 - l/c PDF 5.2 -