(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 621 707**

(51) Int. CI.:

***A01N 59/16*** (2006.01)
***A01N 25/08*** (2006.01)
***A01N 25/10*** (2006.01)
***A01N 25/22*** (2006.01)
***A01P 1/00*** (2006.01)
***C09D 5/14*** (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **15.04.2013 PCT/US2013/036672**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **24.10.2013 WO13158575**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.04.2013 E 13726903 (1)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **18.01.2017 EP 2838364**

(54) Título: **Composiciones químicas antimicrobianas**

(30) Prioridad:

**16.04.2012 US 201213448253**
**15.03.2013 US 201313841741**

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
**04.07.2017**

(73) Titular/es:

**BUNGE AMORPHIC SOLUTIONS LLC (100.0%)**
**50 Main Street, 7th Floor**
**White Plains, NY 10606, US**

(72) Inventor/es:

**FOSCANTE, RAYMOND, E.**

(74) Agente/Representante:

**ROEB DÍAZ-ÁLVAREZ, María**

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

Composiciones químicas antimicrobianas

**Campo de la invención**

La presente invención se refiere a composiciones químicas que tienen propiedades antimicrobianas y, más específicamente, a composiciones químicas que están formuladas especialmente para incluir un complejo de fosfato de aluminio que comprenden uno o más agentes antimicrobianos y métodos para fabricar las mismas.

**Antecedentes de la invención**

Se conocen en la técnica composiciones químicas formuladas para incluir uno o más agentes antimicrobianos para proporcionar propiedades antimicrobianas, por ejemplo, proporcionadas en forma de una composición de recubrimiento o similar para formar una capa pelicular sobre una superficie del sustrato subyacente. Dichas composiciones químicas antimicrobianas hacen uso de agentes antimicrobianos que se sabe que proporcionan cierto grado de protección contra microorganismos no deseados.

Las composiciones químicas antimicrobianas convencionales conocidas en la técnica, por ejemplo, productos formulados tales como pinturas y recubrimientos a base de agua, incluyen biocidas incorporados en las mismas para proteger la composición líquida del deterioro por microorganismos durante el almacenamiento. La protección antimicrobiana se produce a partir de dichas pinturas y recubrimientos convencionales mediante la incorporación de agentes que evitan la degradación de la película aplicada y seca, en uso, por el crecimiento de moho y/o mildiu.

Por ejemplo, las publicaciones de solicitud de patente europea EP 0 116 865 A1 y EP 0 253 663 A2 desvelan composiciones antimicrobianas que comprenden una matriz polimérica en la que se dispersa un complejo que comprende un vehículo inorgánico y un agente bioactivo; por ejemplo en el documento EP 0 116 865 A1 se desvelan iones de Ag, Cu y Zn sobre partículas de zeolita; y el documento EP 0 253 663 A2 desvela iones de Ag, Cu, Zn sobre silicato de aluminio amorfo. La publicación de solicitud de patente japonesa JP 2001 158829 A desvela una composición de resina antimicrobiana utilizada como película protectora para recubrir distintas mercancías, por ejemplo en hospitales. La presente composición comprende un complejo de fosfato de aluminio que contiene plata dispersado en una matriz de polímero. Las composiciones de estos documentos o bien no se relacionan con el fosfato de aluminio como vehículo o, si lo hacen, como en el documento JP 2001 158829 A, no especifican la naturaleza del fosfato de aluminio.

Además, los documentos japoneses JP H04 243908 A, JP H05 229911 A y JP H08 157316 A desvelan composiciones antimicrobianas de fosfato de aluminio que contienen plata. El uso de amoníaco como ligando se desvela en el documento JP H04 243908 A, por el que el agua en las soluciones acuosas del documento JP H05 229911 A y el documento JP H08 157316 A también actúa como ligando para los iones de plata (es decir, $[Ag(H_2O)^4]^+$ tetraédrico). Aunque la incorporación de dichos sistemas antimicrobianos de fosfato de aluminio que contienen plata en una resina se indica en el documento JP H04 243908 A, ninguno de dichos documentos parece ejemplificar específicamente un sistema de este tipo. De nuevo, no se especifica la naturaleza del fosfato de aluminio.

Aunque se sabe que las composiciones químicas antimicrobianas convencionales proporcionan cierta protección contra los microorganismos no deseados, la protección que se produce es un poco limitada, tanto en el grado de su actividad como en la duración en el tiempo de su capacidad de ofrecer un nivel deseado de resistencia a los microorganismos no deseados. Esto se debe en gran parte a la naturaleza de la formulación y a la limitada actividad del agente antimicrobiano dispuesto en la misma y a la incapacidad resultante para proporcionar una resistencia de gran actividad y de larga duración a los microorganismos no deseados. Por tanto, aunque dichas composiciones químicas antimicrobianas convencionales son capaces de proporcionar cierto grado de resistencia a los microorganismos, son incapaces de proporcionar un nivel deseado o necesario de control de los microorganismos suficiente para satisfacer las demandas de ciertas aplicaciones de uso final.

Existe una necesidad no satisfecha de proporcionar una resistencia activa y a largo plazo a una amplia gama de bacterias, moho, mildiu y otros microorganismos dañinos para prevenir los efectos colaterales de la enfermedad y/o el deterioro del producto debido a la infección. Los ejemplos de aplicaciones objetivo de uso final en las que es fundamental prevenir la infección y el deterioro del producto de la superficie de contacto en ambientes sensibles incluyen: hospitales y centros de salud; cocinas y zonas de procesamiento y almacenamiento de alimentos; lecherías; fábricas de cerveza; baño e instalaciones de aseo; hoteles; colegios e instalaciones recreativas, de atracciones o deportivas. Aunque los aditivos antimicrobianos existentes pueden proporcionar cierto grado de acción antimicrobiana, su eficacia en dichos productos formulados como pinturas y recubrimientos está limitada por las cantidades de material necesarias para conseguir una acción antimicrobiana, que superan: (1) las restricciones de coste para el producto formulado; (2) las limitaciones de uso relativas a la toxicidad no objetivo; (3) los límites prácticos para su incorporación en el producto formulado; y (4) que pueden estar limitadas por el mecanismo para la entrega a la superficie del artículo que se protege.

Se desea, por tanto, que las composiciones químicas antimicrobianas se formulen de una manera que proporcione una resistencia activa y a largo plazo deseada a una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias, moho, mildiu y otras especies microbiológicas para prevenir los efectos colaterales de enfermedad y deterioro del producto, en comparación con composiciones químicas antimicrobianas conocidas, satisfaciendo de este modo las necesidades de ciertas aplicaciones de uso final. Se desea que dichas composiciones químicas antimicrobianas se diseñen mediante ingeniería de una manera que facilite la capacidad de adaptar, ajustar y/o adecuar cambios eficazmente en las características de rendimiento de las formulaciones con el fin de abordar eficazmente las necesidades antimicrobianas específicas asociadas a diferentes aplicaciones de uso final. Se desea adicionalmente que dichas composiciones químicas antimicrobianas se formulen a partir de materiales fácilmente disponibles y/o se fabriquen mediante métodos, que faciliten la fabricación de las composiciones químicas de una manera que no requiera el uso de equipo exótico, que no tenga demasiada intensidad de mano de obra y que sea económicamente factible.

**Sumario de la invención**

Las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento comprenden un fosfato de aluminio (AlP) sólido que se dispersa en un polímero aglutinante. Uno o más materiales bioactivos se disponen en o en combinación con el AlP para formar un complejo material bioactivo-AlP. Una característica del complejo es que está diseñado mediante ingeniería específicamente de manera que, cuando la composición se proporcione en forma de una película o un compuesto seco, proporcione una entrega controlada de un componente bioactivo (derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad) a la superficie de la película o el compuesto para proporcionar un nivel deseado de resistencia antimicrobiana. El AlP utilizado para formar el complejo puede estar en forma amorfa, en forma cristalina o en una combinación de las mismas. En una realización de ejemplo, el AlP comprende AlP amorfo.

El material bioactivo, o un componente bioactivo derivado del mismo, utilizado para formar el complejo puede o bien estar unido químicamente con, por ejemplo, proporcionado en la estructura principal de, el polímero de AlP, o puede estar incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente con el polímero de AlP, dependiendo del método particular utilizado para hacer el complejo. El material bioactivo puede ser una sal o un óxido metálicos tal como los que incluyen sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de las mismas y/o puede ser un ion metálico tal como los que incluyen plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos. Adicionalmente, el material bioactivo puede comprender uno o más óxidos metálicos, que pueden incluir y no se limitan a óxidos de cinc, cobre, magnesio, bario, calcio y combinaciones de los mismos y que pueden contribuir a la eficacia antimicrobiana y/o a la estabilidad a la luz del material bioactivo. Además, el material bioactivo puede estar complejado antes de combinarse para formar el complejo material bioactivo-AlP, lo que puede contribuir al color o a la estabilidad a la luz del material bioactivo. En un ejemplo, en el que el material bioactivo comprende una sal metálica, tal como nitrato de plata, la sal metálica puede estar complejada con un ligando tal como amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos antes de que la sal metálica complejada se combine con otros ingredientes utilizados para formar el complejo material bioactivo-AlP. Los polímeros aglutinantes utilizados para formar la composición pueden incluir poliuretanos, poliésteres, resinas epoxi a base de disolventes, resinas epoxi sin disolventes, resinas epoxi incluidas en agua, copolímeros de resina epoxi, acrílicos, copolímeros de acrílico, siliconas, copolímeros de silicona, polisiloxanos, copolímeros de polisiloxano, resinas alquídicas y combinaciones de los mismos.

En una realización de ejemplo, el AlP se diseña mediante ingeniería para proporcionar una entrega controlada del componente bioactivo cuando la composición química está en una forma curada, por ejemplo, en forma de una película de recubrimiento o una estructura compuesta de aproximadamente 5 a 1000 ppm, preferentemente de aproximadamente 10 a 900 ppm y mucho más preferentemente de aproximadamente 15 a 800 ppm. En una realización de ejemplo, se desea proporcionar una entrega controlada de al menos 100 ppm o más del componente bioactivo. La cantidad de material bioactivo, por ejemplo, Ag, en el complejo puede estar en el intervalo de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso, preferentemente de aproximadamente el 2 al 8 por ciento en peso y más preferentemente de aproximadamente el 3 al 6 por ciento en peso sobre la base del peso total del complejo. La relación de fosfato a aluminio en el complejo está en el intervalo de aproximadamente 0,5:1 a 1,5:1. El complejo material bioactivo-AlP en la composición química comprende de aproximadamente el 0,1 al 2 por ciento del peso de la película seca o de 20 a 1.000 ppm en peso del componente bioactivo, por ejemplo, Ag, en la pintura. En una realización preferida, una tasa de lixiviación eficaz, es decir, la cantidad de componente bioactivo, por ejemplo, Ag, liberado en la superficie de un recubrimiento curado o un compuesto curado que comprende el complejo material bioactivo-AlP es al menos aproximadamente 30 $\mu g/m^2$ y es preferentemente aproximadamente 36,9 $\mu g/m^2$ o >2 $\mu g/m^2$ en un enjuague para la bioactividad.

En una realización de ejemplo, la composición química antimicrobiana también puede proporcionar un grado deseado de resistencia a la corrosión, por ejemplo, cuando se formula como un recubrimiento para su uso con sustratos metálicos. En dicha realización, el AlP se formula para proporcionar, además de la liberación/entrega controlada de componente bioactivo, una entrega controlada de anión pasivante tal como anión fosfato tras la exposición a la humedad. En una realización de ejemplo, dicha composición química antimicrobiana puede proporcionar una entrega controlada de anión fosfato de más de aproximadamente 100 ppm.

Las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento se fabrican formando primero el complejo material bioactivo-AlP, que comprende la formación de un AlP mediante la combinación de una fuente de aluminio deseada, con una fuente de fosfato deseada en condiciones de reacción adecuadas, por ejemplo, en una solución acuosa a pH adecuado y a temperatura adecuada, para formar el AlP. El material bioactivo se añade al AlP durante y/o después de la etapa de formación del AlP de manera que el material bioactivo se dispersa o se combina con el AlP, formando de este modo el complejo material bioactivo-AlP. Si se desea, puede añadirse AlP adicional al complejo material bioactivo-AlP antes de combinar el complejo con el polímero aglutinante.

De acuerdo con un ejemplo de método de fabricación, el material bioactivo se añade al AlP después de que se ha formado, en cuyo caso el complejo material bioactivo-AlP resultante comprende el material bioactivo incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente con el polímero de AlP. De acuerdo con otro ejemplo de método de fabricación, el material bioactivo se añade al AlP durante la formación del AlP, en cuyo caso el complejo material bioactivo-AlP resultante se forma in situ con el AlP y comprende un componente bioactivo del material bioactivo unido químicamente al polímero de AlP, por ejemplo, como parte de la estructura principal del polímero de AlP.

En un ejemplo, un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio se fabrica mediante la combinación de una fuente de aluminio (tal como hidróxido de aluminio en forma cristalina y/o amorfa) con una fuente de fosfato (tal como ácido fosfórico) en presencia de un material bioactivo para formar una mezcla de reacción. El material bioactivo puede proporcionarse como un ingrediente separado o en una forma mezclada previamente en combinación con una o las dos de la fuente de aluminio y la fuente de fosfato. Una o las dos de la fuente de aluminio y la fuente de fosfato puede proporcionarse en forma de una solución acuosa. Se deja que la mezcla de reacción se someta a la reacción (por ejemplo, a temperatura ambiente) para formar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio, en el que el material bioactivo está unido al fosfato de aluminio. En un ejemplo, el material bioactivo puede ser nitrato de plata que puede complejarse con imidazol o amoníaco y/o que puede combinarse con un óxido de cinc y/o cobre. El complejo material bioactivo-fosfato de aluminio formado de este modo se combina con un aglutinante de polímero deseado para formar la composición química antimicrobiana como se desvela en el presente documento.

Las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento se diseñan mediante ingeniería específicamente para proporcionar una resistencia activa y a largo plazo deseada a una amplia gama de microorganismos, incluyendo bacterias, moho, mildiu y otras especies microbiológicas para prevenir los efectos colaterales de enfermedad y deterioro del producto, en comparación con composiciones químicas antimicrobianas conocidas, satisfaciendo de este modo las necesidades de ciertas aplicaciones de uso final, en las que dichas aplicaciones incluyen pinturas, recubrimientos, adhesivos, compuestos, cementos, plásticos y similares. Estas composiciones químicas antimicrobianas se fabrican a partir de materiales fácilmente disponibles y/o mediante métodos que faciliten la fabricación de una manera que evite el uso de equipo exótico, que no tenga demasiada intensidad de mano de obra y que sea económicamente factible.

**Descripción detallada**

Las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento comprenden, en general, un fosfato de aluminio (AlP) que se dispersa en un polímero aglutinante que forma la matriz en volumen de la composición. Se disponen uno o más materiales bioactivos en el fosfato de aluminio, formando de este modo un complejo material bioactivo-AlP, y el fosfato de aluminio se diseña mediante ingeniería específicamente para proporcionar la entrega controlada o la liberación de un componente bioactivo derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad. Dichas composiciones químicas antimicrobianas se fabrican mediante una serie de métodos que se describen en el presente documento y pueden formularse para su uso como pinturas, recubrimientos, adhesivos, compuestos, cementos, plásticos y similares.

Los fosfatos de aluminio útiles en este sentido incluyen fosfatos de aluminio amorfos, fosfato de aluminio cristalino y combinaciones de los mismos. Son fosfatos de aluminio de ejemplo útiles a este respecto los fosfatos de aluminio amorfos (AlPA) y son AlPA preferidos los ortofosfatos de aluminio amorfos. Aunque se desea el uso de AlPA debido a que los AlPA han demostrado tener ciertas propiedades características, los que los hace muy adecuados para su uso como vehículo para el material bioactivo, también se entiende que son útiles los AlP cristalinos y combinaciones de AlP amorfos y cristalinos a este respecto y dentro del alcance de las composiciones químicas antimicrobianas como se desvelan en el presente documento.

En una realización de ejemplo, los ortofosfatos de aluminio amorfos son hidroxi fosfatos de aluminio amorfos. Los hidroxi fosfatos de aluminio amorfos proporcionan propiedades de dispersión uniforme en la composición y la dispersión se mantiene estable durante todo el período de validez de la formulación. El contenido de hidroxilo del hidroxi fosfato de aluminio amorfo proporciona la estabilidad de la matriz proporcionando enlaces de hidrógeno con grupos adecuados del polímero aglutinante de la formulación, por ejemplo, tales como grupos carboxilo, grupos amino, grupos hidroxilo, grupos ácido y similares. Esta característica es particular del hidroxi fosfato de aluminio amorfo y no está presente en el cristalino u otros tipos de fosfatos amorfos y por esta razón ayuda a proporcionar propiedades de dispersión uniforme.

Los AIP utilizados para formar las composiciones químicas antimicrobianas desveladas en el presente documento están especialmente diseñados mediante ingeniería para tener un alto nivel de compatibilidad con una diversidad de diferentes polímeros aglutinantes o sistemas de polímeros aglutinantes útiles para la formulación de dichas aplicaciones de uso final, proporcionando de este modo un alto grado de flexibilidad y elección en la formulación de dichas composiciones para satisfacer las necesidades y condiciones de una diversidad de aplicaciones de uso final en una serie de diferentes industrias de uso final.

La entrega y/o la liberación controladas del componente bioactivo en la composición química dependen en gran medida de la tasa de difusión del componente bioactivo a través de la matriz en volumen de la composición, ya sea en forma de un recubrimiento o de un compuesto. La tasa de difusión del componente bioactivo depende de las características estructurales de la matriz en volumen que controlan el componente bioactivo y el transporte de agua. Estas características incluyen, pero no se limitan a, la densidad de reticulación, la relación de pigmento a volumen (PVC), la naturaleza del vehículo del material bioactivo, la hidrofilia de los componentes y la polaridad de los componentes.

Las composiciones químicas antimicrobianas como se desvelan en el presente documento utilizan AIP como vehículo del material bioactivo, AIP que se diseña mediante ingeniería para proporcionar una difusión controlada tanto de la humedad al material bioactivo contenido en las mismas, como una difusión o entrega o liberación del componente bioactivo a la superficie de un recubrimiento o compuesto que comprende dicho AIP, con el fin de proporcionar un grado deseado de resistencia antimicrobiana. En consecuencia, el material bioactivo se incorpora en el AIP, que se ha fabricado específicamente para moderar y controlar la solubilidad del componente bioactivo y para controlar la difusión del componente bioactivo disuelto a través de la película de la composición o de la matriz en volumen de compuesto.

Una característica/parámetro del AIP que se descubrió que tiene una influencia sobre la difusión de la humedad y la entrega del componente bioactivo es la porosidad de la molécula de AIP. Una característica de los complejos de AIP como se desvelan en el presente documento es la capacidad de diseñar mediante ingeniería la morfología y la porosidad de dichos complejos mediante la elección del método de síntesis. Como se utiliza en el presente documento, la expresión "porosidad diseñada mediante ingeniería" se define como el volumen del espacio existente en un material sólido que consiste en huecos de partículas, el espacio intersticial entre las partículas en agregados de partículas y el espacio intersticial entre los agregados en los aglomerados. Se utiliza porosimetría de mercurio para caracterizar las propiedades de porosidad de sólidos y pigmentos. Las mediciones clave incluyen:

1. Volumen de intrusión total (ml/g) - mide el espacio global en la muestra en la que el mercurio puede absorberse en función de la presión.
2. Área de poros total ($m^2$/g) - convierte el volumen en área y define cuánta área está ocupada por el volumen de intrusión total.
3. Volumen de poros promedio (4V/A = μ) - muestra la distribución de volumen por área, es decir, cuánto volumen del promedio entra en diferentes tamaños de poro.
4. BET ($m^3$/g) - es la medida del área superficial total accesible al gas nitrógeno en condiciones de ensayo. BET y la porosidad están correlacionados.

Los complejos de AIP que comprenden una sal metálica o un ion metálico, por ejemplo, tal como plata, como el material bioactivo y formados mediante el método de sol-gel (como se describe en mayor detalle a continuación) dan como resultado la formación de partículas primarias de tamaño nanométrico incorporadas en agregados de área superficial y porosidad muy altas. Una ventaja de tener dichas área superficial y porosidad altas es que asegura el contacto de difusión óptimo con el agua y la posterior liberación del ion de plata en la película formada por la matriz en volumen de polímero aglutinante, promoviendo de este modo la distribución uniforme del complejo en toda la película o compuesto y promoviendo una liberación relativamente rápida del material bioactivo desde el complejo tras el contacto con agua.

Los complejos de AIP que comprenden una sal metálica o un ion metálico, por ejemplo, tal como plata, como el material bioactivo y preparados mediante el método de sol-gel tienen áreas superficiales BET que varían de aproximadamente 100 a 250 $m^2$/g y preferentemente entre aproximadamente 125 y 200 $m^2$/g y mucho más preferentemente entre aproximadamente 140 y 160 $m^2$/g. Dichos complejos de AIP tienen un volumen de intrusión total de entre aproximadamente 1 y 2 ml/g y preferentemente entre aproximadamente 1,3 y 1,8 ml/g. Dichos complejos de AIP tienen un volumen de poros promedio de aproximadamente 0,02 a 0,06 μm y preferentemente entre aproximadamente 0,04 y 0,05 μm.

Por el contrario, los complejos de AIP que comprenden una sal metálica o un ion metálico, por ejemplo, tal como plata, como el material bioactivo y formados mediante precipitación o el método de condensación (como se describe con mayor detalle a continuación) dan como resultado la formación de partículas primarias de tamaño nanométrico incorporadas en agregados de área superficial relativamente baja y porosidad baja. Una ventaja de tener un área superficial y una porosidad bajas es que asegura un grado reducido de contacto de difusión con agua y la posterior liberación de los iones de plata en la película o el compuesto formados por la matriz en volumen de polímero aglutinante, promoviendo de este modo la distribución uniforme del complejo en la película o compuesto y

promoviendo una liberación relativamente lenta del material bioactivo desde el complejo de AIP tras el contacto con agua.

Los complejos de AIP que comprenden una sal metálica o un ion metálico, por ejemplo, tal como plata, como el material bioactivo y preparados mediante precipitación o el método de condensación tienen áreas superficiales BET que varían de aproximadamente 2 a 10 $m^2/g$, volúmenes de intrusión totales que varían de aproximadamente 0,5 a 0,9 ml/g y tienen volúmenes de poro promedio que varían de aproximadamente 0,4 a 0,6 µm.

Por tanto, una característica de los AIP útiles para la fabricación de composiciones químicas antimicrobianas es que tienen una porosidad diseñada por ingeniería calculada para proporcionar las tasas deseadas de difusión de humedad y la entrega del componente bioactivo que promueve un grado deseado de actividad y resistencia antimicrobiana cuando se ponen en una aplicación de uso final.

Por tanto, se entiende que la porosidad deseada del AIP varía dependiendo de ciertos requisitos establecidos por cada aplicación de uso final diferente. Sin embargo, en general se desea que la porosidad del AIP no sea tan grande como para extinguir rápidamente el componente bioactivo tras la exposición a la humedad, por ejemplo, que sea muy activo pero proporcione un período de validez eficaz reducido en gran medida. La carga del material bioactivo y/o el tipo de material bioactivo que se utiliza también influirán en la actividad y el período de validez eficaz. En consecuencia, la porosidad del AIP refleja un equilibrio o compromiso entre un grado deseado de actividad antimicrobiana y un período de validez eficaz deseado para una cantidad dada o intervalo de carga general de un material bioactivo dado.

La porosidad del AIP se diseña mediante ingeniería durante el proceso de fabricación del AIP y/o durante el procesamiento posterior a la formación, por ejemplo, el secado y/u otros tratamientos con calor, como se describe en mayor detalle a continuación.

Los AIP como se desvelan en el presente documento, además de servir como el vehículo del material bioactivo para proporcionar la entrega/liberación controladas deseadas del componente bioactivo, proporcionan una protección anticorrosión a través de la entrega de anión fosfato cuando se exponen a humedad. En consecuencia, para aquellas aplicaciones de uso final que requieren ambas propiedades antimicrobianas y anticorrosión, por ejemplo, en el caso en el que la composición se formule para su uso como recubrimiento sobre un sustrato metálico, el AIP también puede diseñarse mediante ingeniería para proporcionar una entrega controlada del anión fosfato para proporcionar un grado deseado de protección contra la corrosión a través de la pasivación a un sustrato metálico.

En una realización de ejemplo, en la que también se desea dicha resistencia a la corrosión, el AIP se diseña mediante ingeniería para liberarse en el intervalo de aproximadamente 50 a 500 ppm y preferentemente de 100 a 200 ppm del anión fosfato pasivante cuando está presente en una película o un compuesto curados puestos en una aplicación de uso final. La cantidad de aniones pasivante que se entrega depende de una serie de diferentes factores tales como la carga o la cantidad del AIP utilizado, el tipo de polímero aglutinante que se utiliza, el tipo de sustrato metálico que se protege y el tipo de ambiente presente en la aplicación de uso final. En una realización preferida, en la que el sustrato metálico que se protege comprende hierro y el ambiente de corrosión comprende agua, oxígeno y otras sales corrosivas, el AIP se diseña mediante ingeniería para liberar aproximadamente 160 ppm del anión fosfato pasivante.

Los polímeros aglutinantes de ejemplo incluyen los que se utilizan actualmente para la fabricación de composiciones químicas antimicrobianas conocidas y pueden seleccionarse entre el grupo general que incluye polímeros incluidos en agua, polímeros incluidos en disolvente, híbridos y combinaciones de los mismos. Los polímeros incluidos en agua de ejemplo útiles para la fabricación de composiciones de recubrimiento anticorrosión incluyen acrílico y copolímeros de acrílico, resina alquídica, resina epoxi, poliuretano y silicona y polímeros de polisiloxano. Los polímeros incluidos en disolvente y/o no acuosos de ejemplo útiles para la fabricación de composiciones de recubrimiento anticorrosión incluyen acrílico y copolímeros de acrílico, resina epoxi, poliuretano, silicona, polisiloxano, poliéster y resina alquídica. Los polímeros aglutinantes preferidos incluyen polímeros de látex de copolímero de acrílico, de resina alquídica, de poliuretano y de resina epoxi.

En una realización de ejemplo, las composiciones químicas antimicrobianas comprenden en el intervalo de aproximadamente el 15 al 75 por ciento en peso, preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 20 al 60 por ciento en peso y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente el 20 al 35 por ciento en peso del polímero aglutinante sobre la base del peso total de la composición química cuando está en un estado precurado o húmedo. Una composición química antimicrobiana que comprende menos de aproximadamente el 15 por ciento en peso del polímero aglutinante puede incluir una mayor cantidad del material bioactivo (presente como el complejo material bioactivo-AIP) que la necesaria para proporcionar un grado deseado de protección antimicrobiana. Una composición química antimicrobiana que comprende más de aproximadamente el 75 por ciento en peso del polímero aglutinante puede incluir una cantidad del material bioactivo (presente como el complejo material bioactivo-AIP) que es insuficiente para proporcionar un grado deseado de resistencia antimicrobiana. Aunque se han proporcionado ciertas cantidades del polímero aglutinante, ha de entenderse que la cantidad exacta del polímero aglutinante que se utiliza para formular composiciones químicas antimicrobianas variará dependiendo de factores tales como el tipo de

polímero aglutinante utilizado, los tipos y cantidades de otros materiales utilizados para formar la composición química, el tipo y/o cantidad de material bioactivo que se utiliza y/o la aplicación antimicrobiana de uso final particular.

Pueden seleccionarse materiales bioactivos o agentes útiles en la formación de composiciones químicas antimicrobianas descritas en el presente documento, entre una diversidad de materiales y/o especies bioactivos, incluyendo minerales y metales que liberan o producen especies antimicrobianas en respuesta a ciertas condiciones ambientales y combinaciones de los mismos. Se han utilizado más habitualmente biocidas a base de metal para transmitir propiedades antimicrobianas a los productos formulados.

Los materiales a base de metal útiles como materiales o agentes bioactivos incluyen iones metálicos y sales metálicas. Los iones metálicos adecuados incluyen los seleccionados entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos. Las sales metálicas adecuadas incluyen sales de los iones metálicos identificados anteriormente. En una realización de ejemplo, la plata es un material bioactivo deseado debido a que tiene varias ventajas, a condición de que pueda hacerse compatible con la formulación del polímero aglutinante en la que se incorpora y a condición de que la plata pueda mantenerse en un estado activo dentro de la formulación para su entrega a la superficie tras la exposición a la humedad de manera consistente y rentable. La plata es ventajosa con respecto a los materiales orgánicos debido a que tiene un mayor grado de estabilidad térmica, un menor nivel de toxicidad para organismos no objetivo que los biocidas orgánicos típicos y tiene un mayor nivel de estabilidad UV.

El ion plata ($Ag^+$) es bioactivo y en concentración suficiente destruye una diversidad de microorganismos. La plata ha demostrado actividad antimicrobiana y se sabe que es eficaz contra ciertas bacterias resistentes a los antibióticos. Tiene una actividad antimicrobiana de amplio espectro y una toxicidad mínima hacia las células de mamíferos. La plata normalmente se formula o se incorpora como principio activo en un componente vehículo (a niveles de concentración normalmente <5 % en peso) tal como vidrio, sílice o zeolita. El mecanismo de acción por el que los materiales a base de plata controlan los microorganismos implica la liberación de iones de plata en respuesta a la humedad ambiental. El ion plata se forma por contacto con el agua y el ion entra en contacto con el organismo e interactúa con múltiples sitios de unión en el organismo. A medida que el ion plata se transfiere dentro de las células metabólicas del organismo objetivo, las funciones respiratorias de la célula se alteran y, con el tiempo, cesan, provocando que la célula muera.

Las fuentes adecuadas de plata para su uso como el material bioactivo incluyen sales de plata tales como nitrato de plata y cloruro de plata, en las que se prefiere el nitrato de plata ($AgNO_3$). El nitrato de plata es extremadamente soluble (122 gramos por 100 mililitros de agua a 0 ºC) y esta solubilidad presenta un reto especial para la entrega controlada del material bioactivo desde un producto formulado, tal como un recubrimiento o compuesto antimicrobiano. El nitrato de plata es útil como material bioactivo, siempre que la entrega de iones de plata desde el recubrimiento o compuesto formulado a la superficie se controle a una tasa y en una concentración equilibrada para suministrar el nivel de control mínimo para la vida útil objetivo. Una entrega demasiado rápida dará como resultado una concentración excesiva de ion plata sobre la superficie que se protege, provocando una decoloración de la superficie y/o un agotamiento rápido de las reservas de nitrato de plata disponibles en la matriz en volumen, reduciendo de este modo el período de validez eficaz.

Como se ha analizado anteriormente, el AIP se fabrica con una porosidad diseñada mediante ingeniería para proporcionar una tasa de difusión controlada y la liberación/entrega del componente bioactivo, por ejemplo, el ion plata, a través de la matriz en volumen del recubrimiento o compuesto. La incorporación de nitrato de plata directamente en un recubrimiento como componente libre no permitirá la liberación controlada. Es necesario incorporar el nitrato de plata (o fuente de ion plata) en el AIP según se diseña mediante ingeniería para moderar y controlar la solubilidad de la sal de plata, controlar la difusión del ion plata disuelto a través de la matriz de la película o el compuesto y para controlar la entrega resultante del ion plata a la superficie.

Como se ha señalado anteriormente, las propiedades de porosidad del AIP se diseñan mediante ingeniería para proporcionar un mecanismo para controlar reacciones tales como la hidrólisis y la disolución. Adicionalmente, el AIP puede fabricarse higroscópico de manera que atraiga el agua a sí mismo específicamente en una matriz en volumen, proporcionando de este modo un medio para las interacciones de disolución. La característica de la porosidad diseñada mediante ingeniería es la base para la disolución controlada y la liberación de iones. En el caso del ion plata, la tasa de difusión del ion plata depende del área superficial y de la porosidad del AIP. Esto también modera la tasa de transporte global del ion de plata a través de la matriz en volumen. Específicamente, cuando el agua entra en contacto con la matriz en volumen se absorbe y cuando el agua en la matriz en volumen entra en contacto con la plata altamente soluble dispuesta dentro del complejo material bioactivo-AIP (ya sea como nitrato de plata encapsulado físicamente dentro del AIP o como ion plata unido químicamente al AIP) la especie de plata se disuelve y el ion plata experimenta difusión a través de la matriz en volumen a la superficie.

Una característica de las composiciones antimicrobianas como se desvelan en el presente documento es que dichas composiciones comprenden el uso del complejo de AIP dispuesto dentro de la matriz en volumen del polímero aglutinante, en el que el complejo de AIP tiene una tasa de entrega del componente bioactivo que puede ser igual o diferente que la tasa de migración o difusión del componente bioactivo (liberado del complejo) a través de la matriz

del polímero aglutinante. Por tanto, un formulador puede diseñar mediante ingeniería la porosidad del complejo de AIP para proporcionar una tasa de liberación deseada del componente bioactivo desde el mismo y puede diseñar mediante ingeniería adicionalmente la formulación (mediante el uso de diferentes polímeros aglutinantes, cargas y similares) para influir en la tasa de migración o difusión del componente bioactivo a través de la composición para satisfacer ciertas demandas de las aplicaciones de uso final. La combinación de estas características, es decir, la tasa de liberación del componente bioactivo desde el complejo de AIP y la tasa de migración o difusión de dicho componente bioactivo liberado a través de la matriz en volumen del polímero aglutinante, proporciona un nivel potenciado de adaptación de la composición antimicrobiana no disponible de otro modo. Dicha adaptación de las tasas de liberación y las tasas de migración/difusión funciona para proporcionar una amplia gama de composiciones antimicrobianas que pueden ser adecuarse específicamente para abordar una diversidad de aplicaciones de uso final.

La cantidad o concentración del material bioactivo que se incorpora en el AIP pueden variar y variarán dependiendo de factores tales como el tipo de material bioactivo utilizado, la naturaleza del polímero aglutinante utilizado para formar la matriz de recubrimiento o compuesto, del tipo de AIP (amorfo, cristalino o una combinación de los mismos) y la porosidad diseñada mediante ingeniería del AIP. Por tanto, las propiedades del complejo material bioactivo-AIP, tales como la concentración de material bioactivo y la porosidad del AIP diseñada mediante ingeniería pueden controlarse para abordar diversas condiciones de exposición tales como la temperatura, la humedad relativa, la exposición ultravioleta y similares.

En una realización de ejemplo, se desea que una cantidad suficiente del material bioactivo esté presente y que el AIP tenga una porosidad diseñada mediante ingeniería que dé como resultado la composición, cuando se proporciona en forma de una película o un compuesto secos, para proporcionar una entrega controlada del componente bioactivo (derivado del contacto del material bioactivo con la humedad) de aproximadamente 5 a 1000 ppm, preferentemente de aproximadamente 10 a 900 ppm y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 15 a 800 ppm. En una realización particular, cuando el componente bioactivo es un ion de plata, una entrega controlada óptima deseada del ion de plata es mayor que aproximadamente 100 ppm y más preferentemente de aproximadamente 120 ppm. En una realización preferida, una tasa efectiva de lixiviación, es decir, la cantidad de componente bioactivo, por ejemplo, Ag, liberado en la superficie de un recubrimiento curado o compuesto curado que comprende el complejo material bioactivo-AIP es de al menos aproximadamente 30 $\mu g/m^2$ y es preferentemente de aproximadamente 36,9 $\mu g/m^2$ o > 2µg/l en un enjuague para la bioactividad.

Con el fin de proporcionar la entrega controlada deseada del componente bioactivo, se desea que se utilice cierta cantidad del material bioactivo cuando se forme el complejo material bioactivo-AIP. En una realización de ejemplo, el complejo de AIP comprende de aproximadamente el 1 al 10 por ciento en peso del material bioactivo, preferentemente de aproximadamente el 2 al 8 por ciento en peso del material bioactivo y más preferentemente de aproximadamente el 3 al 6 por ciento en peso del material bioactivo sobre la base del peso total del complejo material bioactivo-AIP.

Adicionalmente, se ha descubierto que pueden sintetizarse complejos antimicrobianos mixtos a base de plata y otros materiales bioactivos que tengan efectos sinérgicos. Por ejemplo, además de complejos plata-AIP, pueden introducirse otros metales bioactivos como el cobre y/o el cinc en el complejo mediante su inclusión en el proceso de síntesis como se describe mejor a continuación. Además, pueden introducirse ciertas moléculas bioactivas orgánicas en el complejo a través de adsorción/encapsulación física o mediante la reacción/condensación real con el grupo fosfato del complejo. Esto proporciona un mecanismo de liberación controlada a través de la hidrólisis posterior en la película en volumen mediante la difusión de agua.

Los AIP pueden fabricarse a través de la combinación selectiva de los materiales señalados anteriormente. Los siguientes métodos de preparación seleccionados se proporcionan a continuación como ejemplos y ha de entenderse que pueden utilizarse otros métodos de preparación distintos de los desvelados específicamente. Aunque los métodos desvelados en el presente documento para la fabricación de AIP pueden hacer referencia a y desvelar la formación de fosfato de aluminio amorfo (AIPA), ha de entenderse que dichos métodos también pueden producir o adaptarse para producir otras formas de AIP, tales como las diversas formas de fosfato de aluminio cristalino y/o mezclas de fosfatos de aluminio amorfos y cristalinos, dependiendo de las propiedades de rendimiento de la aplicación antimicrobiana de uso final. Las formas cristalinas de ejemplo de los AIP formados como se desvela en el presente documento incluyen y no se limitan a ortofosfatos de aluminio ortorrómbicos y triclínicos. En consecuencia, se entiende que los métodos desvelados en el presente documento son útiles para fabricar diferentes formas de AP, dependiendo de las aplicaciones de uso final particulares y las propiedades de rendimiento.

Métodos de fabricación por condensación binaria

En general, el AIP es un complejo de fosfato de aluminio que se prepara mediante la combinación de una sal de aluminio adecuada, tal como hidróxido de aluminio, sulfato de aluminio y similares, con ácido fosfórico u otro compuesto o material que contenga fósforo, dependiendo del tipo particular de sal de aluminio seleccionado para formar el fosfato de aluminio. En una realización de ejemplo, una sal de aluminio preferido es hidróxido de aluminio (ATH o $Al(OH)_3$) y una fuente preferida del ingrediente que contiene fósforo es ácido fosfórico ($H_3PO_4$). Los métodos

de ejemplo como se desvelan en el presente documento comprenden la formación de AlP mediante un proceso de condensación, en el que el AlP se forma mediante la reacción de condensación del ingrediente sal de aluminio con el ingrediente que contiene fósforo para producir partículas de AlP en forma de suspensión. La composición del sólido condensado resultante de dicho proceso de fabricación depende de la relación del metal aluminio a anión fosfato. Las propiedades del complejo resultante, es decir, el AlP, dependen de los parámetros de procesamiento empleados durante la reacción de condensación, incluyendo la elección de la sal de aluminio, la temperatura, el estado físico de los reactivos, la orden de adición de los reactivos, la tasa de adición de los reactivos, el grado y la duración de la agitación, el pretratamiento de uno o más de los reactivos y el tratamiento posterior del producto de condensación resultante.

En términos generales, el sólido condensado que es resultado de este método de fabricación, incluso después de la molienda, tiene una propiedad de absorción de aceite muy baja y un área superficial baja (como se mide mediante el método BET) cuando se compara con el fosfato de aluminio preparado mediante otros métodos conocidos. La absorción de aceite se define como la cantidad (gramos o libras) de aceite de linaza requerida para empapar y llenar los huecos vacíos alrededor de un pigmento, ASTM-D-281-84, que es una medida de la demanda de aglutinante o la cantidad de resina aglutinante que puede absorber un pigmento en una formulación dada. Una demanda alta de aglutinante añade coste a la formulación y puede afectar a ciertas propiedades de barrera de la película seca. Esto es aún más sorprendente debido a que el fosfato de aluminio fabricado mediante el proceso de condensación binario desvelado en el presente documento también muestra la propiedad de liberación controlada y la propiedad de adsorción de agua por lo general asociadas a partículas de área superficial alta.

En una realización de ejemplo, el fosfato de aluminio condensado preparado en el presente documento tiene una absorción de aceite de menos de aproximadamente 50, preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 10 a 40 y más preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 20 a 30. Por el contrario, el AlP que se fabrica mediante otros métodos tiene una absorción de aceite de más de aproximadamente 50 y normalmente en el intervalo de aproximadamente 50 a 110.

En una realización de ejemplo, el AlP preparado en el presente documento tiene un área superficial de menos de aproximadamente 20 $m^2/g$ y preferentemente de menos de aproximadamente 10 $m^2/g$. En una realización de ejemplo, el área superficial está en el intervalo de entre aproximadamente 2 a 8 $m^2/g$ y más preferentemente en el intervalo de entre aproximadamente 3 a 5 $m^2/g$. Por el contrario, el AlP fabricado mediante otros métodos tiene un área superficial superior a 20 $m^2/g$, por ejemplo, de aproximadamente 30 a 135 $m^2/g$.

Los AlP fabricados como un producto de condensación binario pueden producirse de acuerdo con por lo menos cinco métodos diferentes, en los que dos de los cuales implican añadir un reactivo básico a un reactivo ácido, uno de los cuales implica la adición de un reactivo ácido a un reactivo básico, uno de los cuales implica la agregación base a ácido in situ y uno de los cuales implica la agregación ácido a base in situ. En dichos métodos, se combinan materiales de partida seleccionados, incluyendo una fuente de aluminio y una fuente de fósforo en condiciones específicas controladas de entrega de material, temperatura y agitación. La selección con criterio de materiales de partida y condiciones de procesamiento produce AlP que tienen un contenido de material y una estructura química creada intencionadamente con el fin de producir las características diseñadas mediante ingeniería señaladas anteriormente para proporcionar la entrega/liberación controlada deseada del componente bioactivo cuando se formula en una composición o compuesto de recubrimiento.

Como se ha señalado anteriormente, las fuentes de aluminio útiles para formar AlP mediante un método de condensación binario incluyen sales de aluminio, tales como hidróxido de aluminio, cloruro de aluminio, nitrato de aluminio, sulfato de aluminio y similares. Las fuentes de aluminio preferidas incluyen hidróxido de aluminio y sulfato de aluminio. Las fuentes de fósforo útiles para formar AlP mediante condensación incluyen ácido fosfórico y sales de fósforo como ortofosfatos o como polifosfatos. Una fuente de fósforo adecuada es ácido fosfórico de calidad fertilizante, de cualquier origen, que se ha aclarado y decolorado. Por ejemplo, un ácido fosfórico comercial que contiene aproximadamente el 54 % de $P_2O_5$ puede tratarse químicamente y/o diluirse con agua tratada dando como resultado una concentración de aproximadamente el 20 % de $P_2$.

Los AlP útiles para formar composiciones químicas antimicrobianas descritas en el presente documento pueden fabricarse de acuerdo con una serie de métodos diferentes, que incluye al menos cinco variaciones del proceso de condensación binario. Los siguientes métodos seleccionados de preparación se proporcionan a continuación como ejemplos y ha de entenderse que pueden utilizarse otros métodos de preparación distintos de los desvelados específicamente.

Ejemplo n.º 1 - Formación por condensación binaria del AlP (vía base a ácido)

En una realización de ejemplo, el AlP se prepara mediante la adición de hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) a ácido fosfórico ($H_3PO_4$). El $H_3PO_4$ se diluyó con agua antes de combinarse con el $Al(OH)_3$ y, antes de la adición, el $Al(OH)_3$ no se humedeció con agua, aunque puede utilizarse $Al(OH)_3$ húmedo. Los reactivos se combinaron rápidamente a temperatura ambiente sin calentamiento para producir una suspensión de color blanco. Sin embargo, si se desea, la reacción puede calentarse. El $H_3PO_4$ estaba al 85 % en peso en agua suministrado por Sigma-Aldrich y el $Al(OH)_3$

era de calidad reactiva, proporcionado por Sigma-Aldrich. Específicamente, aproximadamente 57,3 g (0,5 moles) de $H_3PO_4$ se diluyeron con 50 g de agua antes de combinarse con $Al(OH)_3$. Aproximadamente 39 g (0,5 moles) de $Al(OH)_3$ se añadieron a la solución rápidamente y la mezcla se agitó lentamente a temperatura ambiente para humedecer el polvo. Se formó un sólido condensado de AlP y existía como una dispersión de partículas de AlP sólido en agua. En esta realización particular, las partículas de AlP existían principalmente en forma de fosfato de aluminio amorfo (AlPA). Se cree que la dilución del $H_3PO_4$ antes de la adición del $Al(OH)_3$ al mismo contribuye a la formación de AlPA exclusivamente, por ejemplo, en el que se produce poca o ninguna forma cristalina. La suspensión se filtró para aislar las partículas de AlP. Las partículas se lavaron y se secaron a una temperatura apropiada, que puede ser inferior a aproximadamente 300 ºC y preferentemente de aproximadamente 100 ºC a 200 ºC. Una característica del AlP formado de este modo es que puede combinarse con un polímero aglutinante, por ejemplo, utilizado para la formulación de una composición de recubrimiento antimicrobiana, sin la necesidad de tratamiento con calor, templado o calcinación adicionales. Aunque el calentamiento del AlP a las temperaturas extremas señaladas anteriormente puede ser útil para la eliminación del agua, el mismo también puede iniciar la conversión de dicho AlP desde una forma amorfa a una forma cristalina. Puede ser deseable someter el AlP a temperaturas elevadas por encima de 200 ºC, por ejemplo, de entre 300 ºC a 800 ºC, ya sea a eliminar los constituyentes no deseados del mismo y/o para influir en las características físicas del AlP que pueden influir en sus propiedades de rendimiento de uso final o características en la composición antimicrobiana. Si se desea una forma cristalina de AlP, el AlP formado de este modo puede tratarse adicionalmente con calor o puede calcinarse para producir el AlP cristalino deseado.

Como alternativa, el AlP se preparó añadiendo el $Al(OH)_3$ al $H_3PO_4$. Sin embargo, a diferencia de la realización de ejemplo desvelada anteriormente, el $H_3PO_4$ no se diluyó antes de la combinación con el $Al(OH)_3$. Sin embargo, antes de la combinación, el $H_3PO_4$ se calentó. Adicionalmente, antes de la combinación con el $H_3PO_4$, el $Al(OH)_3$ se humedeció con agua. Una característica de este método de preparación es que no incluye la adición de agua libre después de la combinación de los reactivos, aunque ha de entenderse que el AlP puede fabricarse de acuerdo con este método incluyendo la adición de agua libre. En una realización de ejemplo, el $H_3PO_4$ estaba al 85 % en peso en agua suministrado por Sigma-Aldrich y el $Al(OH)_3$ era de calidad reactiva, proporcionado por Sigma-Aldrich. Específicamente, aproximadamente 57,6 g de $H_3PO_4$ se calentaron a una temperatura de aproximadamente 80 ºC. Aproximadamente 39 g de $Al(OH)_3$ se humedecieron con aproximadamente 2 g de agua y el $Al(OH)_3$ humedecido se añadió rápidamente al $H_3PO_4$, con agitación mecánica rápida. Se formó un AlPA sólido y existía como una bola similar a la masa que se retiró y se almacenó a temperatura ambiente. Una característica del AlP formado de este modo es que el tratamiento adicional en forma de filtración y lavado no fue necesario para aislar y obtener el AlP deseado. Al igual que la realización de ejemplo desvelada anteriormente, dicho AlP se secó y se formó con el tamaño de partícula deseado útil para formar la composición química antimicrobiana.

Ejemplo n.º 2 - Formación por condensación binaria del AlP (vía base a ácido)

En una realización de ejemplo, el AlP que tiene las propiedades o características físicas diseñadas memdiante ingeniería señaladas anteriormente, por ejemplo, la porosidad, se prepara mediante la adición de hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) a ácido fosfórico ($H_3PO_4$) a una temperatura elevada, por ejemplo, a aproximadamente 60 ºC, para formar el AlP deseado. El $H_3PO_4$ se diluyó con agua antes de combinarse con el $Al(OH)_3$ y, antes de la adición, el $Al(OH)_3$ se combinó con agua para formar una suspensión que comprendía entre aproximadamente el 10 al 25 por ciento en peso y en algunos casos hasta aproximadamente el 40 por ciento en peso de $Al(OH)_3$, dependiendo de la calidad del $Al(OH)_3$. En la preparación del $Al(OH)_3$ en suspensión, el agua puede calentarse para facilitar la dispersión del polvo de hidróxido de aluminio, por ejemplo, para superar ciertas propiedades de una calidad específica de hidróxido de aluminio. La suspensión calentada puede mantenerse a una temperatura elevada y añadirse al ácido. Con hidróxido de aluminio de calidad muy alta, que tiene un alto grado de pureza y un tamaño y una distribución de partícula pequeños, el $Al(OH)_3$ en suspensión puede fabricarse mediante la adición de agua a temperatura ambiente.

La suspensión de $Al(OH)_3$ se añadió lentamente al $H_3PO_4$ diluido con el fin de controlar la cinética de la reacción de condensación. En una realización de ejemplo, la suspensión de $Al(OH)_3$ se añadió de una manera controlada, por ejemplo, en una forma de gota a gota o similar, al $H_3PO_4$ durante un período de aproximadamente 10 minutos a aproximadamente una hora. Los reactivos combinados se calentaron a una temperatura de aproximadamente 95 ºC y los reactivos se mezclaron juntos durante un período de tiempo suficiente, normalmente aproximadamente 3 horas. En una realización de ejemplo, la reacción tiene lugar en un sistema de volumen constante que está esencialmente cerrado, por ejemplo, puede unirse un condensador de reflujo para mantener el volumen constante de disolvente (agua) en el sistema de reacción. En una realización de ejemplo, el $H_3PO_4$ estaba al 85 % en peso en agua, proporcionado por Sigma-Aldrich y el $Al(OH)_3$ era de calidad reactiva, proporcionado por Sigma-Aldrich. Específicamente, se utilizaron aproximadamente 864 g de $H_3PO_4$ diluido al 85 % y la suspensión se formó combinando 585 g de $Al(OH)_3$ con 1.650 g de agua desionizada. Los reactivos combinados estaban contenidos en un vaso de mezcla y se mezclaron a 1300 a 1500 rpm. Se añadió agua adicional a los reactivos y la combinación se mezcló durante aproximadamente 30 minutos a aproximadamente 3 horas, por ejemplo, más normalmente esto último.

Si se desea, puede añadirse un agente químico adecuado a los reactivos con el fin de reducir la solubilidad de los componentes de las aguas madre, proporcionando de este modo un control aún más aumentado sobre el resultado de la reacción. En una realización de ejemplo, dicho agente químico puede ser hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$), aminas solubles tales como dietilentriamina (DETA) o similares.

Se formó un sólido condensado de AlP y existía como una dispersión de partículas de AlP ácidas sólidas en agua. La suspensión se filtró para aislar las partículas de AlP ácidas. Las partículas se lavaron con agua una o más veces y después se filtraron de nuevo. En una realización de ejemplo, después de la filtración inicial, las partículas se lavaron con un volumen de agua aproximadamente seis veces el volumen del precipitado antes de volverse a filtrar. Los lavados sucesivos sirven para retirar el material de partida sin reaccionar y cualesquier subproductos solubles de la producción. Después de volverse a filtrar, las partículas de AlP ácidas se volvieron a suspender mediante la adición de agua y se trataron adicionalmente de acuerdo con una de las tres técnicas diferentes siguientes.

En una primera técnica, la suspensión se filtra para aislar las partículas de AlP ácidas y las partículas se calientan. En una realización de ejemplo, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar el agua y producir partículas de AlP ácidas. Como alternativa, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 250 ºC durante aproximadamente 12 a 48 horas y producen partículas de AlP ácidas que están tanto libres de agua como de cualquier subproducto que se descomponga por debajo de 250 ºC. Además, el tratamiento con calor a cualquier temperatura, pero sobre todo a temperatura elevada, proporciona la fuerza impulsora para completar la conversión de cualquier intermedio que pueda permanecer en el complejo.

En una segunda técnica, la suspensión que contiene el AlP ácido se neutraliza mediante la adición de un agente neutralizante adecuado a la misma. En una realización de ejemplo, el agente neutralizante es hidróxido de amonio ($NH_4OH$) que se añade a la suspensión en una cantidad suficiente para aumentar el pH y para neutralizar el AP a un pH deseado, normalmente 5,5 a 7,0. La suspensión resultante se filtra y las partículas de AP aisladas se calientan. En una realización de ejemplo, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar el agua y producir partículas de AlP. Como alternativa, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 250 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar tanto el agua como otros componentes químicos no deseados, para producir partículas de AlP y para efectuar cualquier conversión final o neutralización de especies reactivas adsorbidas en la superficie o absorbidas en el volumen tales como anión fosfato o anión fosfato de hidrógeno. Puede utilizarse cualquier amina reactiva para esta etapa de conversión o neutralización, incluyendo pero no limitada a dietilentriamina, trietilentetramina, 2-amino-2-metil-1-propanol.

En una tercera técnica, la suspensión que contiene el AlP ácido se neutraliza mediante la adición de un agente neutralizante adecuado a la misma. En una realización de ejemplo, el agente neutralizante es hidróxido de calcio ($Ca(OH)_2$) que se añade a la suspensión en una cantidad suficiente para aumentar el pH y neutralizar el AlP ácido. La suspensión resultante se filtra y las partículas de AlP aisladas se calientan. En una realización de ejemplo, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar el agua y producir partículas de AlP. Como alternativa, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 250 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar tanto el agua como otros componentes químicos no deseados y producir partículas de AlP. Pueden utilizarse otros compuestos de hidróxido de cationes divalentes tales como bario y magnesio en lugar de calcio para efectuar la neutralización o el ajuste de pH.

Como se ha descrito anteriormente en el Ejemplo 1, el AlP producido de acuerdo con los métodos desvelados en el Ejemplo 2 comprendía AlPA. Sin embargo, ha de entenderse que pueden producirse AlP cristalino y/o combinaciones de AlPA y AlP cristalino de acuerdo con los métodos desvelados, por ejemplo, mediante la realización de la reacción de condensación a temperaturas durante períodos de tiempo de menos de 3 horas por encima de 90 ºC. El mantenimiento de la temperatura de reacción entre aproximadamente 45 y 90 ºC y preferentemente entre aproximadamente 60 y 70 ºC producirá AlP que es una combinación de formas cristalinas y amorfas. La realización de la reacción a una temperatura por debajo de aproximadamente 45 ºC producirá principalmente AlP en la forma amorfa.

Ejemplo n.º 3 – Formación por condensación binaria del AlP (vía ácido a base)

Se ha descubierto que cambiar el orden de adición cambia la naturaleza de la catálisis de la reacción de condensación, es decir, añadir el ácido a la suspensión básica da como resultado un cambio de pH localizado más lento y la reacción se cataliza principalmente mediante una base. Las partículas de AlP se forman más lentamente y son más pequeñas en áreas localizadas en solución. Las partículas que se forman tienden a tener áreas superficiales mayores que las partículas formadas por catálisis ácida y se agregan y aglomeran menos. En una realización de ejemplo, el orden de adición en el Ejemplo 2 se invierte, es decir, la cantidad necesaria de ácido fosfórico se añade lentamente a la suspensión de hidróxido de aluminio. La suspensión se prepara como se describe en el Ejemplo 2. Se añade ácido fosfórico lentamente a la suspensión durante un período de aproximadamente 30 minutos a una hora y la mezcla resultante se agita mecánicamente y se calienta a aproximadamente 95 ºC durante

al menos 3 horas. Las partículas de AlP se aíslan y se purifican y se secan como se describe en el Ejemplo 2.

Además de la vía ácido a base desvelada inmediatamente antes, se ha descubierto que dicha vía ácido a base puede potenciarse adicionalmente mediante la disolución primero de una cierta cantidad de hidróxido de aluminio en el ácido fosfórico antes de añadir la solución de ácido a la suspensión. En una realización de ejemplo, una cantidad de hidróxido de aluminio, por ejemplo, hasta el límite de solubilidad del hidróxido de aluminio, se disuelve por separado en el ácido fosfórico. En una realización de ejemplo, se prepara AlP de acuerdo con un proceso en dos etapas. En una primera etapa, una parte del hidróxido de aluminio, normalmente un tercio de la cantidad estequiométrica, se disuelve primero en ácido fosfórico para formar una solución de AlP ácida. Esta solución de AlP ácida contiene todo el ácido fosfórico y el fosfato necesarios para satisfacer la estequiometría de la reacción para un producto que tenga la relación de P a Al 1:1 deseada. En una segunda etapa, la solución de AlP ácida se añade después a una suspensión que contiene la cantidad restante de hidróxido de aluminio requerida para la estequiometría. La combinación se somete a reacción a temperatura ambiente para formar un sólido condensado de AlP que comprende una dispersión de partículas de AlP ácidas sólidas en agua. Como alternativa, la reacción puede producirse en condiciones de temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 95 ºC, que se prefieren para la eficiencia de la reacción y el control cinético de las formas de producto. Una ventaja de este enfoque en dos etapas es que parte del hidróxido de aluminio necesario para la reacción se disuelve y se hace reaccionar previamente antes de añadir la solución de ácido a la suspensión, proporcionando de este modo una reacción heterogénea posterior que es menos viscosa y necesita menos agitación, para garantizar de este modo la condensación más completa.

Al igual que el método desvelado en el Ejemplo 2 anteriormente, dichas vías de reacción ácido a base son unas que se realizan preferentemente en condiciones de volumen constante. La suspensión se filtró para aislar las partículas de AlP ácidas. Las partículas se lavaron con agua una o más veces y después se filtraron de nuevo. En una realización ejemplo, después de la filtración inicial, las partículas se lavaron con un volumen de agua aproximadamente seis veces el volumen del precipitado antes de que se volviera a filtrar. En una realización preferida, la secuencia es filtrar y lavar, que puede repetirse cualquier número de veces para lograr el grado de pureza deseado. Las partículas de AlP vueltas a lavar resultantes después pueden filtrarse y secarse a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para proporcionar partículas de AlP ácidas.

Como alternativa, después de volverse a lavar, las partículas de AlP pueden volverse a suspender y después neutralizarse mediante la adición de un agente neutralizante adecuado, por ejemplo, tal como los descritos anteriormente, a las mismas. En una realización de ejemplo, se añadió una cantidad suficiente de hidróxido de amonio ($NH_4OH$) al AP vuelto a suspender y la mezcla resultante se filtró para aislar las partículas de AlP y las partículas se calentaron. En una realización de ejemplo, las partículas de AlP se calientan a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar el agua y producir partículas de AlPA sólidas. Adicionalmente, como se ha descrito anteriormente, ha de entenderse que el método desvelado en el presente documento también puede utilizarse para producir AlP cristalino o combinaciones de AlPA y AlP cristalino, por ejemplo, mediante la realización de la reacción a temperaturas por encima de aproximadamente 90 ºC.

Ejemplo 4 - Formación por condensación binaria del AlP (agregación in situ de base a ácido)

En una realización de ejemplo, se prepara AlP mediante la adición de hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) al ácido fosfórico ($H_3PO_4$) para formar el AlP deseado, por ejemplo, de la manera desvelada anteriormente en los Ejemplos 1 y 2. Sin embargo, a diferencia de los Ejemplos 1 y 2, se deja que la reacción se produzca en un sistema abierto, en la que el sistema de reacción se deja abierto para permitir que el agua de disolución se evapore de forma continua, provocando de este modo que la concentración del sistema de reacción aumente y su pH disminuya a lo largo del tiempo. A intervalos periódicos durante el proceso de reacción de condensación, el nivel del agua se repone al volumen inicial. La suspensión de reacción se diluye después con 50 g adicionales de agua y se agita durante 30 minutos para facilitar adicionalmente la dispersión de las partículas de AlP en la suspensión de reacción. La suspensión después se filtra, se lava con un volumen de agua aproximadamente seis veces el volumen del precipitado y se vuelve a filtrar. Este ciclo filtrar-lavar-filtrar puede repetirse hasta que se alcance el nivel de pureza deseado. Por lo general, de uno a tres ciclos son suficientes para retirar el material de partida sin reaccionar y los subproductos de reacción no deseados.

Se ha descubierto que al permitir que el volumen varíe como se ha descrito, el cambio resultante en la concentración del sistema y el pH provoca la precipitación secuencial de "oligómeros" de AlP en solución sobre partículas de AlP ya formadas y aglomeradas. Esta precipitación secuencial de oligómeros de AlP sobre partículas de AlP ya formadas y aglomeradas sirve para sellar la porosidad de la superficie de los agregados y partículas de AlP preexistentes, por ejemplo, provocando la formación de capas de partículas in situ, que reduce de este modo la porosidad de la superficie de dicho agregado de AlP y reduce dichas propiedades relacionadas como la absorción de aceite. En una realización de ejemplo, los oligómeros de AlP son AlPA y las partículas de AlP ya formadas son AlPA.

Como se ha señalado anteriormente, permitir que niveles de agua se ciclen durante la condensación provoca un cambio en el pH proporcional a la concentración del $Al(OH)_3$. Cuando el volumen disminuye, el pH aumenta debido a la mayor concentración del $Al(OH)_3$ y la solubilidad disminuye permitiendo que los oligómeros de AlP se aglomeren. La adición de $Ca(OH)_2$ al medio de condensación también puede efectuar un cambio similar en el pH, provocando la precipitación de AlP y el posterior recubrimiento de partículas de AlP preexistentes. Este proceso también incorporaría los cationes de metales alcalinotérreos como contraiones para grupos fosfato ácidos residuales ya sea adsorbidos sobre la superficie de la partícula de AlP o unidos como un componente colgante.

Se formó un sólido condensado y existía como una dispersión de partículas de AlPA recubiertas ácidas sólidas en agua. La suspensión se filtró para aislar las partículas de AlP recubiertas ácidas. Las partículas se lavaron con agua una o más veces y después se filtraron de nuevo. En una realización de ejemplo, después de la filtración inicial las partículas se lavaron con un volumen de agua aproximadamente seis veces el volumen del precipitado antes de que se volviera a filtrar. Los lavados sucesivos retiran el material de partida sin reaccionar y cualquier subproducto de la producción. Después de volverse a filtrar, las partículas de AlPA recubiertas ácidas se volvieron a suspender mediante la adición de agua y se trataron adicionalmente con calor. En una realización de ejemplo, la suspensión se filtra para aislar las partículas de AlP recubiertas ácidas y las partículas se calientan a una temperatura de aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas para eliminar el agua y producir partículas de AlP recubiertas ácidas. Como alternativa, las partículas de AlP recubiertas se calientan a una temperatura de aproximadamente 250 ºC durante aproximadamente 12 a 48 horas, para producir partículas de AP recubiertas ácidas secas que están libres tanto de agua como de cualesquier subproductos que se descompongan por debajo de 250 ºC. Además, como se ha descrito anteriormente, ha de entenderse que el método desvelado en el presente documento puede utilizarse para producir AlP cristalino o una combinación de AlPA y AlP cristalino.

Ejemplo 5 - Formación por condensación binario de AlP (agregación in situ de ácido a base)

En una realización de ejemplo, se prepara AlP mediante la adición de ácido fosfórico ($H_3PO_4$) a hidróxido de aluminio ($Al(OH)_3$) para formar el AlP deseado, por ejemplo, de la manera desvelada anteriormente en el Ejemplo 3. Sin embargo, a diferencia del Ejemplo 3, se deja que la reacción se produzca en un sistema abierto, en la que el sistema de reacción se deja abierto para permitir que el agua de disolución se evapore de forma continua, lo que provoca la concentración del sistema de reacción aumente y su pH disminuya con el tiempo. A intervalos periódicos durante el proceso de reacción de condensación, el nivel de agua se repone al volumen inicial. La suspensión de reacción se diluye después con 50 g adicionales de agua y se agita durante 30 minutos para facilitar adicionalmente la dispersión de las partículas de AlP en la suspensión de reacción. La suspensión después se filtra, se lava con un volumen de agua aproximadamente seis veces el volumen del precipitado y se filtra de nuevo. Este ciclo de filtrar-lavar-filtrar puede repetirse hasta que se alcance el nivel de pureza deseado. Por lo general, de uno a tres ciclos son suficientes para retirar el material de partida sin reaccionar y los subproductos de reacción no deseados.

Como se ha señalado anteriormente en el Ejemplo 4, se ha descubierto que al permitir que el volumen varíe como se ha descrito durante la reacción, el cambio resultante en la concentración y el pH del sistema provoca la precipitación secuencial de "oligómeros" de AlP en solución sobre partículas de AlP ya formadas y aglomeradas. Esta precipitación secuencial de oligómeros de AlP sobre partículas de AlP ya formadas y aglomeradas sirve para sellar la porosidad de la superficie de los agregados y partículas de AlP preexistentes, por ejemplo, provocando la formación de capas de partículas in situ, lo que reduce de este modo la porosidad de la superficie de dichos agregados de AP y reduce propiedades relacionadas tales como la absorción de aceite. En una realización de ejemplo, los oligómeros de AP son AlPA y las partículas de AlP ya formadas son AlPA. Adicionalmente, como se ha descrito anteriormente, ha de entenderse que el método desvelado en el presente documento puede utilizarse para producir AlP cristalino o combinaciones de AlPA y AlP cristalino.

Ejemplo n.º 6 - Formación del complejo material bioactivo-AlP (incorporación física)

El AlP fabricado como un producto de condensación binaria, por ejemplo, como se expone en los Ejemplos n.º 1 a 5, estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Esta última solución se fabricó de manera que se preparó una solución de suspensión de plata a AlP al 1,0 % por ciento y al 10 % por ciento. La suspensión combinada se mezcló durante aproximadamente 5 minutos y después se atomizó en un secador por pulverización en atmósfera de nitrógeno y se secó a temperaturas que variaban de aproximadamente 180 ºC de entrada a aproximadamente 79 ºC de salida. El polvo sólido se recogió y se analizó. El polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.

Como alternativa, el AlP fabricado como un producto de condensación binario, por ejemplo, como se expone en los Ejemplos n.º 1 a 5, estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Después de agitar la suspensión combinada se filtró y se lavó una vez con agua caliente a una temperatura de 40 a 60 ºC. El filtrado se secó a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 12 horas, se dividió en porciones y se trató cada una con calor durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 250 ºC. Los rendimientos fueron los mismos independientemente de la temperatura de tratamiento con calor y el polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo

estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.

Ejemplo n.º 7 - Formación del complejo material bioactivo-AlP (enlace químico)

Se prepararon AlP mediante las vías de condensación binaria descritos anteriormente en los Ejemplos n.º 1 a 5, excepto por que una solución de nitrato de plata de concentración apropiada se combinó al mismo tiempo que se aglomeraron el ácido fosfórico y el hidróxido de aluminio. La suspensión resultante comprendía el complejo material bioactivo-AlP condensado en solución, en el que el material bioactivo, en forma de ion de plata, estaba unido químicamente con el polímero de AlP, por ejemplo, incorporado en la estructura principal del polímero de AlP. La suspensión se filtró de la manera descrita anteriormente, para aislar las partículas de complejo material bioactivo-AlP. Las partículas se lavaron y se secaron a las temperaturas descritas en los Ejemplos señalados anteriormente para proporcionar las propiedades o características físicas diseñadas mediante ingeniería deseadas, por ejemplo, la porosidad.

En estos procesos de ejemplo, una reacción química da como resultado la formación de ortofosfato de aluminio amorfo o de ortofosfatos de aluminio ($Al_2(HPO_4)_3$ o $Al(H_2PO_4)_3$. La reacción, se realiza a través de la mezcla de los dos ingredientes (cuando forman el AlP por separado) o a través de la mezcla de los tres ingredientes (cuando forman directamente el complejo material bioactivo-AlP). Los reactivos se dosifican en un reactor equipado con un dispositivo de agitación y se dejan reaccionar durante un corto período de tiempo, por ejemplo, menos de aproximadamente 10 minutos

Las variables para la formación de AlP mediante el proceso de síntesis binario que afectan al resultado de producto pueden incluir: (a) el tipo de ATH utilizado; (b) el método de dispersión del ATH en la suspensión de reacción y la temperatura a la que se hace; (c) la concentración del ATH en la suspensión de reacción, (d) el orden y la tasa de combinación (adición) de la suspensión de ATH al ácido fosfórico, es decir el ácido a la base (de A a B) o la base al ácido (de B a A); (e) la concentración de la suspensión de reacción; (f) la temperatura a la que se realiza la reacción de condensación (por ejemplo, temperatura ambiente o una temperatura elevada tal como 95 ºC); (f) la duración (tiempo) de la reacción a la temperatura (por ejemplo, 30 minutos o hasta 4 horas); (g) el tipo de agitación (por ejemplo, mezcla simple o dispersión); y (h) el tratamiento posterior a la reacción tal como: filtración, seguida de lavado y secado del condensado a un polvo seco; o concentración de la suspensión de condensado a un gel o pasta por evaporación parcial del disolvente (con o sin ajuste de pH).

Con respecto al tipo de ATH utilizado, se descubrió que la forma física del AlP producido mediante el proceso de síntesis binaria depende tanto de la naturaleza del ATH utilizado como material de partida como de las condiciones de reacción que controlan la cinética. En términos generales hay disponibles dos tipos de ATH; cristalino y amorfo. El ATH cristalino puede existir en una diversidad de formas cristalinas específicas y composiciones minerales. Se ha descubierto que algunos de estos tipos requieren una entrada de energía considerable en forma de calor y agitación para experimentar la reacción de condensación del fosfato. El producto de AlP resultante producido utilizando ATH cristalino normalmente es cristalino también (una de muchas estructuras posibles).

El uso de ATH amorfo permite una cinética de reacción rápida a temperatura ambiente y el AlP resultante formado a partir del mismo es casi siempre también amorfo. Se ha descubierto que conservar la funcionalidad deseada de la plata (cuando se usa plata como agente antimicrobiano) es útil para realizar reacciones a las temperaturas más bajas posibles. Se ha descubierto que el ATH amorfo es adecuado para dicho uso. También se ha descubierto que el ATH cristalino moderadamente reactivo (caracterizado mediante CDB como que tiene una transición endotérmica en torno a 310 ºC en comparación con materiales de ATH menos reactivos que tienen la transición endotérmica en torno a 340 ºC), cuando se condensa con ácido fosfórico a temperatura ambiente, produce AlP compuesto de contenido amorfo aproximadamente 50 % (que contiene el componente de plata-aluminio-fosfato) y aproximadamente el 50 % del ATH sin reaccionar. Esto es, en realidad, un nivel de conversión amorfa mayor que el detectado cuando se utiliza ATH cristalino típico y se combina con ácido fosfórico a temperatura ambiente y se permite la condensación cuando normalmente se produce menos del 10 % de la conversión. El AlP formado de este modo es amorfo y se teoriza que su composición es principalmente ATH con un recubrimiento superficial de fosfato. Los niveles más altos de conversión de AlP amorfo en la química descrita en el presente documento se atribuyen a la presencia de los demás componentes que facilitan la reacción superficial y/o inhiben el proceso de cristalización (de modo que cualquier AlP formado permanece amorfo). Se ha descubierto en el ensayo de que esta composición proporciona niveles eficaces de actividad antimicrobiana así como estabilidad a la luz.

Una variable adicional en relación a la formación del complejo material bioactivo-AlP, por ejemplo, Ag-AlP, puede incluir el punto de introducción del agente bioactivo (por ejemplo, una fuente de plata tal como nitrato de plata) que es: (a) a la suspensión de ATH antes de la condensación (ATH + AgX + agua); (b) al ácido fosfórico antes de la condensación; (c) al condensado mezclado al comienzo de la mezcla en forma de una solución; y (d) al condensado al final de la mezcla en forma de una solución. Aunque la variable del punto de introducción del agente bioactivo se ha analizado anteriormente en el contexto del proceso de condensación binaria, ha de entenderse que esta variable es aplicable igualmente a los métodos restantes de fabricación del complejo material bioactivo-AlP como se desvela en el presente documento.

Métodos de fabricación por precipitación

El AlP es un complejo de fosfato preparado mediante la disolución de una sal adecuada, tal como hidróxido de aluminio, hidróxido de magnesio, hidróxido de calcio, sulfato de aluminio y similares, en ácido fosfórico en cantidades molares para conseguir la disolución completa de la sal. El complejo de fosfato precipita en la solución de ácido mediante la neutralización con una solución alcalina o una base tal como hidróxido de sodio, hidróxido de potasio, hidróxido de amonio, aluminato de sodio, aluminato de potasio y similares. La composición del sólido precipitado resultante depende de la relación del metal al anión fosfato. Las propiedades del complejo precipitado, es decir, AlP, dependen de los parámetros de procesamiento empleados durante la disolución de la sal en el ácido y de las condiciones de la precipitación/neutralización, incluyendo la elección del agente neutralizante, la temperatura de adición de los reactivos, la tasa de adición de los reactivos y el grado y la duración de la agitación.

Los AlP se fabrican como un producto de precipitación mediante la combinación de materiales de partida seleccionados, incluyendo una fuente de aluminio y una fuente de fósforo en condiciones específicas controladas de entrega de material, temperatura, agitación y pH. La selección con criterio de los materiales de partida y las condiciones de proceso produce AlP que tienen un contenido de material y una estructura química creados intencionadamente con el fin de producir la propiedad o característica física diseñada mediante ingeniería señalada anteriormente, por ejemplo, la porosidad, que proporciona la entrega/liberación controlada deseada del componente bioactivo.

Las fuentes de aluminio útiles para formar AlP mediante precipitación incluyen sales de aluminio, tales como cloruro de aluminio, nitrato de aluminio, sulfato de aluminio y similares. Las fuentes de aluminio útiles para formar AlP también incluyen compuestos de aluminato, tales como aluminato de sodio y similares, hidróxido de aluminio o aluminio en forma metálica. Las fuentes de fósforo útiles para formar AlP mediante precipitación incluyen ácido fosfórico y sales de fósforo como ortofosfatos o como polifosfatos. Se utiliza una solución alcalina para controlar el pH o neutralizar la reacción de los ingredientes principales. En una realización de ejemplo, la solución alcalina puede incluir hidróxido de amonio, hidróxido de sodio, carbonato de sodio y combinaciones de los mismos. En una realización de ejemplo, se utiliza hidróxido de sodio como solución alcalina. Las fuentes de aluminio, las fuentes de fosfato y las fuentes alcalinas útiles incluyen las desveladas en las Solicitudes De Patente de los EE.UU. Publicadas 2006/0045831 y 2008/0038556, a las que se hace referencia en su totalidad.

Los AlP pueden fabricarse a través de la combinación selectiva de los materiales señalados anteriormente. Los siguientes métodos seleccionados de preparación se proporcionan a continuación como ejemplos y ha de entenderse que pueden utilizarse otros métodos de preparación distintos de los desvelados específicamente. Aunque los AlP producidos de acuerdo con la vía precipitación como se desvela mejor a continuación comprenden AlP amorfos, ha de entenderse que los métodos de precipitación de fabricación de AlP como se desvelan en el presente documento también pueden utilizarse o adaptarse para producir AlP cristalino o combinaciones de AlP amorfo y cristalino dependiendo de las propiedades de las composiciones químicas antimicrobianas deseadas particulares.

Ejemplo n.º 8 - Método de fabricación de AlP con sulfato de aluminio

En una realización de ejemplo, se fabrica AlP que tiene las propiedades diseñadas mediante ingeniería señaladas anteriormente mediante la combinación de sulfato de aluminio, ácido fosfórico e hidróxido de sodio como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 7.951.309. Las etapas del proceso utilizadas en este proceso de ejemplo incluyen en general: la preparación de los reactivos principales, tales como una solución diluida de ácido fosfórico, una solución diluida de sulfato de aluminio y una solución diluida de hidróxido de sodio o hidróxido de amonio; la adición simultánea y controlada de los reactivos en un reactor equipado con un sistema de oscilación de líquidos para mantener la homogeneidad de la mezcla durante el proceso; y controlar, durante la adición de los reactivos en el reactor de la temperatura y el pH (acidez) de la mezcla y el tiempo de reacción.

Los principales reactivos de este proceso de ejemplo pueden prepararse como se indica a continuación. Una fuente de fósforo es ácido fosfórico de calidad fertilizante, de cualquier origen, que ha sido aclarado y decolorado. Por ejemplo, un ácido fosfórico comercial que contiene aproximadamente el 54 % de $P_3O_5$ puede tratarse y/o diluirse químicamente con agua tratada dando como resultado una concentración de aproximadamente el 20 % de $P_2O_5$. Otro reactivo útil para este proceso de ejemplo es el sulfato de aluminio comercial, que puede obtenerse mediante la reacción entre alúmina (hidrato de óxido de aluminio) y ácido sulfúrico concentrado ($H_2SO_4$ al 98 %), que se aclara y se almacena a una concentración aproximada del 28 % de $Al_2O_3$. Para que la reacción tenga una cinética favorable, el sulfato de aluminio se diluye con agua tratada en aproximadamente el 5 % de $Al_2O_3$.

La neutralización de la reacción se realiza con una solución de hidróxido de sodio, que puede adquirirse en el mercado en diferentes concentraciones. Una concentración de aproximadamente el 50 % de NaOH puede comprarse y diluirse. Por ejemplo, en una primera fase de la reacción, cuando los reactivos iniciales se están mezclando, el hidróxido de sodio puede utilizarse en la concentración de aproximadamente el 20 % de NaOH. En una segunda fase de la reacción, para afinar la acidez del producto, puede utilizarse una solución de hidróxido de sodio con aproximadamente el 5 % de NaOH. Como neutralizante alternativo, pueden utilizarse hidróxido de amonio

o carbonato de sodio (ceniza de sosa).

En este proceso de ejemplo, una sustancia química reacción da como resultado la formación de ortofosfato de aluminio amorfo o de ortofosfatos de aluminio ($Al_2(HPO_4)_3$ o $Al(H_2PO_4)_3$. La reacción se realiza a través de la mezcla de los tres reactivos, es decir, la solución de ácido fosfórico, la solución de sulfato de aluminio y la solución de hidróxido de sodio. Los reactivos se dosifican en un reactor, que contiene normalmente un sistema de oscilación de líquidos, durante un período de aproximadamente 30 minutos. Durante la adición de los reactivos en el reactor, el pH de la mezcla se controla dentro de un intervalo de 4 a 4,5 y una temperatura de reacción, entre 35 ºC y 40 ºC. La reacción se completa después de aproximadamente 15 minutos de la mezcla de reactivos. En este período, el pH de la mezcla puede ajustarse a 5, con la adición de hidróxido de sodio más diluido. En este proceso de ejemplo, la temperatura se mantiene preferentemente por debajo de aproximadamente 40 ºC. Al final de la reacción, la suspensión formada debería contener una relación molar de P:Al de entre aproximadamente 0,8:1 a 1,2:1.

Después de la formación del AlP, la suspensión que contiene aproximadamente del 6,0 % al 10,0 % de sólidos, con una temperatura máxima aproximada de aproximadamente 45 ºC y una densidad de aproximadamente 1,15 a 1,25 g/cm$^3$, se procesa para la separación. En una realización de ejemplo, la suspensión se bombea a un filtro de prensa convencional. En el filtro de prensa, la fase líquida (a veces denominada "licor") se separa de la fase sólida (a veces denominada "torta"). La torta húmeda, que contiene aproximadamente del 35 % al 45 % de sólidos se mantiene en el filtro para un ciclo de lavado. El concentrado filtrado, que es básicamente una solución concentrada de sulfato de sodio, se extrae del filtro y se almacena para su uso futuro. Aunque el uso de un filtro de prensa se ha desvelado como una técnica de separación, ha de entenderse que pueden utilizarse otros tipos de técnicas de separación.

En una realización de ejemplo, el lavado de la torta húmeda se realiza en el propio filtro y en etapas de proceso múltiples. En un primer lavado ("lavado de desplazamiento") se retira la mayor parte de la sustancia filtrada que contamina la torta. La etapa de lavado se realiza utilizando agua tratada sobre la torta que fluye a un caudal preseleccionado. Puede realizarse una segunda etapa de lavado, también con agua tratada, para reducir adicionalmente, si no eliminar, los contaminantes. Puede utilizarse una tercera etapa de lavado utilizando una solución ligeramente alcalina para neutralizar la torta y para mantener su pH en el intervalo de 7,0. La torta puede soplarse con aire comprimido durante un período de tiempo. Preferentemente, el contenido de sólidos del producto húmedo es de entre aproximadamente el 35 % al 45 %. Aunque se ha desvelado el uso de una técnica y secuencia de lavado en particular, ha de entenderse que pueden utilizarse otros tipos de técnicas de lavado.

La dispersión de la torta puede procesarse de manera que la torta de filtración, húmeda y lavada, y que contiene aproximadamente el 35 % de sólidos, se extraiga del filtro de prensa mediante una cinta transportadora y se transfiera a un reactor/dispersador. La dispersión de la torta es asistida por la adición de una solución diluida de tetrapirofosfato de sodio.

Después de la etapa de dispersión, el producto se seca, cuando el "fango" de AlPA, con un porcentaje de sólidos de entre aproximadamente el 30 % al 50 %, se bombea a la unidad de secado. En una realización de ejemplo, la retirada del agua del material puede realizarse con un equipo de secado, tal como uno de tipo "turbo secador" a través de una inyección de una corriente de aire caliente, a una temperatura de menos de aproximadamente 300 ºC, preferentemente temperaturas de aproximadamente 100 ºC a 200 ºC como se ha señalado anteriormente para obtener la porosidad diseñada mediante ingeniería deseada. Aunque se ha desvelado el uso de una técnica de secado particular, ha de entenderse que pueden utilizarse otros tipos de técnicas de secado.

Ejemplo n.º 9 - Método de fabricación de AlP con aluminato de sodio

En otro proceso de ejemplo, el AlP se prepara mediante el uso de aluminato de sodio como fuente de aluminio como se desvela en la Patente de los EE.UU. N.º 7.951.309. En una de dichas realizaciones, el AlPA se prepara mediante una reacción entre ácido fosfórico e hidróxido de aluminio. El procedimiento puede comprender adicionalmente una etapa de neutralización que puede realizarse mediante el uso de aluminato de sodio. En ciertas realizaciones, el proceso para fabricar un AlP comprende hacer reaccionar ácido fosfórico, hidróxido de aluminio y aluminato de sodio. En una realización, el proceso para fabricar un fosfato de sodio y aluminio amorfo comprende hacer reaccionar fosfato de aluminio y aluminato de sodio.

En una realización, la reacción comprende dos etapas. En una primera etapa, el ácido fosfórico reacciona con hidróxido de aluminio para producir fosfato de aluminio a un pH ácido. En una realización, se produce AlP como un fosfato de aluminio hidrosoluble. En ciertas realizaciones, el pH del AlP hidrosoluble es inferior a aproximadamente 3,5. En ciertas realizaciones, el pH es de aproximadamente 3, 2,5, 2, 1,5 o 1. En ciertas realizaciones, se produce AlPA como una dispersión sólido-líquido fina a un pH más alto. En una realización, el pH es de aproximadamente 3, 4, 5 o 6.

En una segunda etapa, la solución o dispersión de fosfato de aluminio acuosa ácida de la primera etapa química se hace reaccionar con aluminato de sodio. En ciertas realizaciones, el aluminato de sodio se utiliza como una solución acuosa a un pH mayor de aproximadamente 10. En una realización, el pH de la solución acuosa de aluminato de

sodio es de aproximadamente 11, 12 o 13. En una realización, el pH de la solución de aluminato de sodio acuosa es mayor de aproximadamente 12. El AlPA se genera en forma de un precipitado sólido. En una realización, el fosfato de aluminio-sodio sólido tiene una relación molar de P:Al de aproximadamente 0,85 y una relación molar de Na:Al de aproximadamente 0,50. En una realización, el AlPA sólido tiene una relación molar de P:Al de aproximadamente 1 y una relación molar de Na:Al de aproximadamente 0,76. En ciertas realizaciones, las moléculas con otras relaciones de formulación pueden obtenerse mediante el mismo procedimiento.

En una realización, el hidróxido de aluminio hidratado sólido se añade al ácido fosfórico en la primera etapa química. En otra realización, el hidróxido de aluminio hidratado sólido se añade a la solución de aluminato de sodio líquido purificado para formar una solución coloidal. En otra realización, el hidróxido de aluminio hidratado sólido se añade directamente en forma de sólido o suspensión sólido-líquido en agua en la segunda etapa de reacción. En ciertas realizaciones, la reacción se realiza en una sola etapa.

Los aluminatos de sodio útiles para este proceso de ejemplo incluyen los que pueden obtenerse mediante métodos conocidos por los expertos en la materia. Por ejemplo, el aluminato de sodio puede proporcionarse en forma de solución como un producto químico convencional resultante de la primera etapa del proceso de Bayer en la extracción de alúmina ($Al_2O_3$) a partir de mineral de bauxita, con frecuencia denominado "solución preñada de sodio purificada". Esta solución acuosa de aluminato de sodio líquida está saturada a temperatura ambiente y estabilizada con hidróxido de sodio, NaOH. Sus composiciones típicas son: aluminato de sodio, del 58 al 65 % en masa (masa del 25 al 28 % de $Al_2O_3$) e hidróxido de sodio, del 3,5 al 5,5 % en masa (masa del 2,5 al 4 % de $Na_2O$ libre). En ciertas realizaciones, tiene una relación molar de Na:Al de aproximadamente 1,10 a 2,20 e impurezas bajas (dependiendo del origen de la bauxita: Fe = 40 ppm, metales pesados = 20 ppm y una pequeña cantidad de aniones, $Cl^-$ y $SO4^{2-}$). En ciertas realizaciones, la solución de agua de aluminato de sodio tiene una relación molar de Na:Al de aproximadamente 1,10, 1,15, 1,20, 1,25, 1,30, 1,35, 1,40, 1,45, 1,50, 1,55, 1,60, 1,65, 1,70, 1,75, 1,80, 1,85, 1,90, 1,95, 2,0, 2,05, 2,10, 2,15 o 2,2. El color de la solución, en ciertas realizaciones, es ámbar. En ciertas realizaciones, la viscosidad de la solución es de aproximadamente 100 cP. En ciertos aspectos, la solución de aluminato de sodio se purifica mediante filtración de refinamiento. En ciertas realizaciones, la solución de aluminato de sodio se regenera a partir de hidróxido de aluminio e hidróxido de sodio sólidos.

El hidróxido de aluminio hidratado sólido puede obtenerse mediante métodos conocidos para un experto en la materia. En una realización, el hidróxido de aluminio es un producto químico industrial producido mediante el proceso de Bayer. El hidróxido de aluminio hidratado sólido puede obtenerse a partir de la "solución preñada de aluminato de sodio purificada" mediante precipitación, que se consigue a través del enfriamiento de la solución. En una realización, el aluminato de sodio producido de este modo tiene un bajo nivel de impurezas y una cantidad variable de humedad (cationes aproximadamente 70 ppm, cloratos aproximadamente el 0,85 % en masa y sulfatos aproximadamente el 0,60 % en masa (estas impurezas se determinan mediante el nivel de purificación de la "solución preñada de aluminato de sodio purificada") y el agua, la hidratación y la humedad totales, aproximadamente el 22,0 al 23,5 % en masa. En un aspecto, ambas materias primas son productos industriales primarios convencionales, solo la primera y la segunda etapa del procesamiento de la bauxita (materias primas) producidas en enormes cantidades mediante los procesadores de bauxita.

En una realización, la reacción química da como resultado la formación de fosfato de aluminio y sodio ($Al(OH)_7Na_7(PO_4).1,7H_2O$). Después de la formación de fosfato de aluminio y sodio, la suspensión que contiene alrededor del 6 % al 10 % de sólidos, con una temperatura aproximada máxima de 45 ºC y una densidad en un intervalo de 1,15 a 1,25 g/cm$^3$, se bombea a un filtro de prensa convencional.

En una realización preferida, el AlP preparado mediante el proceso de precipitación se prepara mediante el uso de aluminato de sodio. Se ha descubierto que el proceso de aluminato de sodio proporciona un mayor grado de control sobre las características deseadas del AlP que no existe de otro modo en el proceso de sulfato de aluminio.

Ejemplo n.º 10 - Formación del complejo material bioactivo-AlP (incorporación física)

El AlP fabricado mediante los métodos de precipitación descritos anteriormente en los Ejemplos N.º 8 y 9, estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Esta última solución se fabricó para que se fabricara un complejo plata-a-AlP al 1,0 por ciento y al 10 por ciento en peso y se preparó una solución de suspensión. La suspensión combinada se mezcló durante aproximadamente 5 minutos y después se atomizó en un secador por pulverización en atmósfera de nitrógeno y se secó a temperaturas que variaban de aproximadamente 180 ºC de entrada a aproximadamente 79 ºC de salida. El polvo sólido se recogió y se analizó. El polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.

Como alternativa, el AlP fabricado mediante los procesos de precipitación desvelados anteriormente estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Después de agitar la suspensión combinada se filtró y se lavó una vez con agua caliente a una temperatura de 40 a 60 ºC. El filtrado se secó a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 12 horas,

se dividió en porciones y se trató cada una con calor durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 250 ºC. Los rendimientos fueron los mismos independientemente de la temperatura de tratamiento con calor y el polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.

Ejemplo n.º 11 - Formación del complejo material bioactivo-AlP (enlace químico)

Un AlP se preparó de forma similar al proceso de precipitación descrito anteriormente en los Ejemplos N.º 8 y 9, excepto por que se combinó una solución de nitrato de plata de concentración apropiada con la solución de fosfato de aluminio ácida (relación de P:Al de 3:1) y después se neutralizó con una cantidad apropiada de aluminato de sodio. La dispersión resultante comprendía el complejo material bioactivo-AlP, en el que el material bioactivo, en forma de ion plata, estaba unido químicamente con, por ejemplo, incorporado en la estructura principal polimérica de, el polímero de AlP. La dispersión se filtró para aislar las partículas de complejo material bioactivo-AlPA. Las partículas se lavaron y se secaron a las temperaturas descritas anteriormente para proporcionar la porosidad diseñada mediante ingeniería deseada.

Método de fabricación de sol-gel

El AlP preparado mediante un proceso de sol-gel implica la creación de redes moleculares inorgánicas a partir de precursores moleculares o iónicos a través de la formación de una suspensión coloidal (sol) y la gelificación de dicho sol para formar una red sólida en una fase líquida continua (gel). Los precursores para la síntesis de estos coloides comprenden normalmente un elemento metálico o metaloide rodeado por diversos grupos reactivos. Dicho de otra manera, en el proceso de sol-gel, los precursores moleculares o iónicos simples se convierten en partículas de tamaño nanométrico para formar una suspensión coloidal (sol). Las nano-partículas coloidales se enlazan unas con otras en una red sólida tridimensional llena de líquido (gel). Esta transformación en un gel puede iniciarse de varias maneras, pero el enfoque más conveniente es cambiar el pH de la solución de reacción.

El método utilizado para retirar el líquido del sólido afectará a las propiedades del sol gel. Por ejemplo, el secado supercrítico mantendrá la estructura tridimensional en el sólido seco, mientras que un secado lento en un proceso de evaporación fluida colapsa la estructura de red creando un material de alta densidad.

Las ventajas de la preparación del AlP a través de un proceso de síntesis sol-gel incluyen la versatilidad del proceso y la sencillez que da como resultado la posibilidad de obtener materiales alta pureza y/o a medida, una distribución de tamaño de partícula uniforme, partículas de agregado en forma sustancialmente esférica, partículas de tamaño nanométrico y composiciones adaptadas diseñadas mediante ingeniería. Aunque el AlP desvelado en el presente documento comprende partículas de agregado sustancialmente esféricas, se entiende que puede producirse una pequeña cantidad de partículas no esféricas inintencionadamente y puede estar presente en las composiciones químicas antimicrobianas resultantes.

Como se utiliza en el presente documento, se entiende que el término "gel" es una estructura de jaula tridimensional formada de polímeros o agregados de gran masa molecular unidos en los que queda atrapado líquido. La red de la estructura consiste normalmente en enlaces débiles y/o reversibles entre las partículas del núcleo. El término "sol" como se utiliza en el presente documento se entiende que es una dispersión coloidal de sólidos en un líquido. Los sólidos comprenden fosfato de aluminio que tiene tamaños de partícula promedio en la escala nanométrica. El gel comprende un sol de fosfato de aluminio como fase dispersa en una masa semirrígida que encierra todo el líquido. El tratamiento posterior del producto producido mediante el proceso sol-gel por filtración, lavado, secado y combinaciones de los mismos conduce a la agregación de los sólidos coloidales de manera controlada para formar un complejo sólido más grande.

Generalmente, el proceso sol gel incluye las siguientes etapas de proceso: (1) la nucleación o polimerización o condensación de los precursores moleculares para formar partículas primarias, por ejemplo, de escala nanométrica, para formar el sol (dispersión o suspensión coloidal); (2) el crecimiento de las partículas o gelificación; (3) la unión de las partículas para formar cadenas y la extensión de dichas cadenas en todo el medio líquido para formar un gel espesado; y (4) tratar el material de sol gel para retirar el líquido para proporcionar un producto final sólido deseado.

En una realización de ejemplo, la solución precursora se prepara mediante la combinación de una fuente de aluminio adecuada, con una fuente de fósforo. Las fuentes de aluminio adecuadas pueden seleccionarse entre el grupo de sales de aluminio tales como cloruro de aluminio, nitrato de aluminio, sulfato de aluminio y similares. Una fuente de aluminio preferida es el nitrato de aluminio. Las fuentes de fósforo útiles para formar AlPA mediante el proceso sol-gel incluyen el ácido fosfórico y sales de fósforo como ortofosfatos o como polifosfatos. Una fuente de fósforo es ácido fosfórico de calidad fertilizante, de cualquier origen, que se ha aclarado y decolorado.

Los ingredientes primarios de la solución precursora se combinan juntos en un ambiente acuoso con un agente gelificante para producir una dispersión coloidal de partículas de fosfato de aluminio sólidos en solución. En una realización de ejemplo, la solución precursora se forma mediante la combinación de nitrato de aluminio con ácido fosfórico (85 % en peso) en presencia de agua. El agua puede estar presente en uno o más de nitrato de aluminio,

ácido fosfórico o como agua añadida independiente de cualquiera de los ingredientes.

Después de combinar los ingredientes precursores, el sistema resultante se agita y se añade un ingrediente alcalino adecuado a la solución agitada. Los ingredientes alcalinos útiles para este fin incluyen los utilizados convencionalmente para cambiar el pH del sistema, por ejemplo, aumentar el pH del sistema ácido y en una realización de ejemplo es hidróxido de amonio. La presencia del hidróxido de amonio aumenta el pH y conduce al proceso de nucleación y condensación formando una dispersión coloidal o sol. Dependiendo de la concentración del agente de nucleación, esta etapa puede ser intermedia o final. La adición adicional de agente de nucleación provoca que las partículas de fosfato de aluminio primarias se unan entre sí formando un gel, por ejemplo, dando como resultado la gelificación, y da como resultado adicionalmente partículas coloidales que se unen en la estructura de gel para formar un sol gel.

En una realización de ejemplo, puede ser deseable controlar el proceso de sol gel para aislar la dispersión coloidal antes de la gelificación. Esto puede hacerse mediante el control de las condiciones de reacción de modo que solo se produzca dispersión coloidal (es decir, la formación de un sol) y no la gelificación completa. El control del proceso de esta manera puede proporcionar ciertas ventajas de fabricación y/o proporcionar ciertas ventajas relativas a la manipulación del producto final.

La dispersión coloidal de este proceso puede filtrarse para recuperar los sólidos y después tratarse térmicamente y/o lavarse como se describe a continuación.

En una realización de ejemplo, el ácido fosfórico, nitrato de aluminio y/o hidróxido de amonio pueden calentarse antes de combinarse con otros o pueden calentarse después de la combinación, por ejemplo, durante la agitación. Además, la cantidad de agua presente y/o la tasa de adición del hidróxido de amonio, pueden ajustarse para producir un producto de reacción deseado que tenga un rendimiento de AlPA deseado.

En una realización de ejemplo esa cantidad de hidróxido de amonio, $NH_4OH$, que se añade a la solución de ácido es suficiente para neutralizar el sistema de ácido para iniciar la formación de partículas de fosfato de aluminio coloidales y para la gelificación excede la cantidad estequiométrica para formar nitrato de amonio, $NH_4NO_3$. El intervalo puede ir de la cantidad estequiométrica de $NH_4OH$ necesaria para formar el $NH_4NO_3$ (estequiometría1,0) a aproximadamente estequiometría 3,0, preferentemente entre aproximadamente 1,1 y 2,0 y más preferentemente entre aproximadamente 1,2 y 1,5.

Se ha descubierto que el orden de adición (es decir, solución de base a solución de precursor de ácido o viceversa) controla la tasa y el grado de gelificación. Cuando se añade base a la solución precursora agitada en los intervalos de concentraciones estequiométricas indicadas anteriormente (1,0 a 3,0) se produce una gelificación prácticamente instantánea. Se ha descubierto que invertir el orden de adición, es decir, la adición de la solución precursora a la solución de base, proporciona control sobre el grado de crecimiento de la dispersión coloidal a la gelificación completa. Como se analizará a continuación, también se ha descubierto que la morfología de las partículas puede controlarse mediante el método de adición.

Se ha descubierto que las concentraciones de amoníaco en exceso de la relación estequiométrica 1,1 son útiles para minimizar el aluminio sin reaccionar en el complejo resultante. Para la aplicación de uso final como pigmento inhibidor, es deseable que la tasa de liberación de fosfato desde el complejo cuando se pone en contacto con agua esté en el intervalo de 200 a 400 ppm. Los ensayos han determinado que la elución de anión fosfato está en el intervalo objetivo cuando el nivel de amoníaco en la reacción está en la relación estequiométrica de aproximadamente 1,2 a 3 y después de que el sólido se haya lavado minuciosamente y/o tratado térmicamente para retirar los subproductos solubles como se describe a continuación.

En un proceso de ejemplo, el sol-gel se somete después a un tratamiento posterior a la gelificación que puede comprender el calentamiento, el lavado y/o el dimensionamiento. En una realización de ejemplo, el polvo de sol gel formado se aísla mediante el colapso de la dispersión o gel mediante la eliminación del componente líquido. Pueden formarse diversos tipos de geles a partir del sol gel tales como; xerogeles que son sólidos formados mediante el secado sin impedimentos del sol-gel con el fin de producir una alta porosidad y una área superficial (150-1.000 $m^2/g$) en forma sólida, aerogeles que son sólidos formados mediante secado supercrítico (por ejemplo, secado por congelación), hidrogeles que son partículas de polímero coloidal insolubles en agua dispersadas en agua y organogeles que son sólidos amorfos, no vítreos que comprenden una fase orgánica líquida atrapada en la matriz sólida.

El sol gel consiste en $AlPO_4$ sólido conectado a través de diversos enlaces dependiente del pH (amino, agua, fosfato) para formar una fase dispersa sólida en forma de una masa que envuelve todo el líquido, consistiendo este último en agua y sales disueltas. El calentamiento del gel, a una temperatura por encima de aproximadamente 100 ºC, evapora el agua y cualquier amoníaco y colapsa la masa a un sólido que consiste en fosfato de aluminio, $AlPO_4$ y nitrato de amonio, $NH_4NO_3$. El calentamiento del gel o el sólido de gel colapsado, a una temperatura por encima de aproximadamente 215 ºC, descompone térmicamente el nitrato de amonio, $NH_4NO_3$, eliminándolo de este modo del producto en polvo. El calentamiento a temperaturas por encima de aproximadamente 215 ºC conduce a

una disminución en el pH, lo que indica que los grupos amino residuales que quedan después de la descomposición térmica del nitrato de amonio, $NH_4NO_3$, muy probablemente como sustituyentes en el grupo PO, también se descomponen térmicamente y son reemplazados por átomos de hidrógeno haciendo de esta manera que el complejo sea ácido. Se ha demostrado mediante análisis que el producto sólido resultante de este tratamiento es AlPA puro que tiene una tasa de liberación de fosfato de aproximadamente 240 ppm y un área superficial superior a 125 $m^2$/gramo.

En consecuencia, el tratamiento con calor posterior a la gelificación puede comprender una sola etapa de calentamiento del sol gel a una temperatura relativamente alta por encima de aproximadamente 250 ºC durante un período de tiempo suficiente para conseguir la evaporación del agua, el colapso de la masa y la descomposición térmica del nitrato de amonio, $NH_4NO_3$. En una realización de ejemplo, esto puede hacerse a aproximadamente 250 ºC durante aproximadamente 12 a 72 horas. El producto resultante de este tratamiento con calor es sustancialmente fosfato de aluminio, es decir, hay muy poco o nada de fosfato de amonio o nitrato de amonio.

Como alternativa, el tratamiento con calor posterior a la gelificación puede comprender una sola etapa de calentamiento del sol gel a una temperatura inferior de aproximadamente por encima de aproximadamente 100 a 150 ºC durante un período de tiempo suficiente para conseguir la evaporación del agua. En una realización de ejemplo, esto puede hacerse a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 1 a 24 horas. El producto resultante de este tratamiento con calor o de secado es AlPA y fosfato de amonio y nitrato de amonio.

Esta etapa de secado puede ir seguida de una etapa de tratamiento con calor a una temperatura de entre aproximadamente 215 a 300 ºC. En una realización preferida, la etapa de secado es a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 24 horas y el tratamiento con calor es a aproximadamente 250 ºC durante un máximo de 1 a 3 días (16 a 72 horas). El AlPA resultante tiene un contenido de humedad de aproximadamente el 5 al 20 por ciento en peso y la porosidad diseñada mediante ingeniería deseada. El pH del material tratado con calor puede ajustarse mediante la redispersión del complejo y el ajuste del pH con solución de hidróxido de amonio. El complejo resultante se seca a continuación a 100 a 110 ºC para retirar el agua y el amoníaco.

Si se desea, antes del tratamiento de secado o con calor, el material de sol gel puede filtrarse para separar las partículas sólidas de la solución, y el sólido separado, por ejemplo, en forma de una torta, puede someterse a uno o más ciclos de lavado. Los ciclos de lavado utilizan agua y sirven para liberar a las partículas de fosfato de aluminio sólidas de productos solubles no deseados, por ejemplo, compuestos de amonio tales como nitrato de amonio y fosfato de amonio que se han formado como subproducto de la reacción. La muestra lavada después puede secarse y/o tratarse con calor de la manera desvelada anteriormente para, adicionalmente, evaporar agua y/o descomponer térmicamente cualquier nitrato de amonio y fosfato de amonio residuales en el fosfato de aluminio lavado y densificar las partículas de fosfato de aluminio.

Si se desea, el material de sol puede secarse a aproximadamente 100 ºC para evaporar el agua y colapsar la masa y el polvo colapsado puede lavarse con agua para retirar el nitrato de amonio, $NH_4NO_3$, para de este modo recuperar en lugar de descomponer térmicamente el subproducto. La masa lavada y secada puede tratarse con calor por encima de aproximadamente 215 ºC para descomponer térmicamente cualquier nitrato de amonio residual, $NH_4NO_3$, proporcionando de este modo AlPA sustancialmente puro.

La química básica del proceso de sol-gel para formar solamente el AlPA se presenta a continuación de la siguiente manera:

1. solución precursora - Combinación de todos los ingredientes

   $Al(NO_3)_3 \cdot 9H_2O + H_3PO_4 + H_2O$

2. Agente gelificante

   $3NH_4OH + H_2O$

3. Reacción de sol-gel

   $AlPO_4 + (NH_4)_3PO_4 + H_2O \rightarrow AlPO_4 + NH_4OH$

Reacción para formar un sol gel de AlPA: según se añade $NH_4OH$ ($NH_3$ al 28 % en agua), éste neutraliza el sistema ácido y conduce a la formación de $AlPO_4$ insoluble, que se lleva $Al^{+3}$ de la reacción y permite que más $NH_4^{+1}$ se combine con $NO_3^{-1}$ para formar $NH_4NO_3$ soluble. Dependiendo de la concentración y la tasa de adición del $NH_4OH$ se formarán partículas coloidales de $AlPO_4$. La adición de más $NH_3$ a la reacción permite que las partículas coloidales de $AlPO_4$ se agreguen y formen, finalmente, enlaces entre las partículas para formar la estructura de gel.

La cantidad de $NH_3$ añadida debe ser superior a la cantidad estequiométrica requerida para formar $NH_4NO_3$ con el fin de tener suficiente $NH_3$ para controlar el pH y facilitar la unión del gel. Dependiendo de la cantidad de $NH_3$

añadido, la tasa de adición y la concentración, el gel consistirá en una masa de partículas sólidas de $AlPO_4$ unidas formando una estructura de jaula tridimensional que encapsula nitrato de amonio, $NH_4NO_3$, disuelto en agua. También puede estar presente fosfato de amonio como intermedio y las condiciones de reacción extendidas (por ejemplo, mediante calentamiento adicional) conducirán a la reacción completa con el aluminio en el sistema para condensarse a fosfato de aluminio.

4. Filtración y lavado - Opcional para complementar o reemplazar la purificación térmica para retirar las sales de amonio solubles.

5. Deshidratación y secado - Secado por encima de al menos 100 ºC para evaporar el agua y colapsar la estructura del sol gel para formar un sólido densificado.

$AlPO_4 + NH_4NO_3$

6. Purificación térmica - Tratamiento con calor a 215 a 250 ºC para descomponer térmicamente el nitrato de amonio.

$AlPO_4$ (fosfato de aluminio amorfo)

Si se desea, el orden de adición de ingredientes puede cambiarse desde el que se ha desvelado anteriormente. Por ejemplo, la solución de ácido puede añadirse a una solución de hidróxido de amonio con el fin de controlar la viscosidad del sistema de reacción y/o repercutir en el área superficial de los sólidos coloidales. Dicha flexibilidad en el orden de adición de ingredientes puede ser ventajosa, por ejemplo, para la fabricación aumentada a escala donde puede ser deseable para evitar la gelificación a favor de la formación de una suspensión de partículas primarias coloidales. La composición resultante después del lavado, el secado y/o el tratamiento con calor es esencialmente químicamente la misma, independientemente del orden de adición. Sin embargo la morfología del producto se ve afectada por estos parámetros de procesamiento. La adición de ácido a la base da como resultado una mayor área superficial y una mayor porosidad. El proceso de sol gel desvelado en el presente documento produce una composición de fosfato de aluminio que consiste esencialmente en AlPA.

La secuenciación base-a-ácido provoca un rápido cambio de pH y la rápida formación de partículas de sol, seguida de una rápida gelificación para formar partículas entrelazadas en la matriz de gel. Esto reduce la movilidad molecular y evita cualquier crecimiento de partículas o cambios morfológicos adicionales. Cuando se añade ácido a la base, el cambio de pH es más lento y se forman partículas de fosfato de aluminio coloidal localizadas. No se produce gelificación de modo que la movilidad del sistema permite reacciones secundarias competidoras continuadas (solubilización aumentada de nitrato de amonio y fosfato de amonio) permitiendo que sobrevivan especies intermedias. Cuando se producen deshidratación y descomposición térmica, existen pequeñas partículas de fosfato de aluminio en presencia agua saliente y productos de descomposición (de nitrato de amonio), conduciendo a más porosidad en partículas de fosfato de aluminio agregadas pequeñas.

La química básica del proceso de sol gel para formar solamente el complejo material bioactivo-AlPA (que implica la adición del material bioactivo, por ejemplo, en forma de nitrato de plata, al nitrato de aluminio y ácido fosfórico acuoso) se presenta a continuación de la siguiente manera:

1. Solución precursora - Combinación de todos los ingredientes

$Al(NO3)_3 \cdot 9H_2O + H_3PO_4 + H_2O + AgNO_3$

2. Agente gelificante

$3NH_4OH + H_2O$

3. Reacción de sol-gel

$AgAlPO_4 + (NH_4)_3NO_3 + H_2O + NH_3$

4. Filtración y lavado - Opcional para complementar o reemplazar la purificación térmica para retirar las sales de amonio solubles.

5. Deshidratación y secado – Secado por encima de al menos 100 ºC para evaporar el agua y colapsar la estructura de sol gel para formar un sólido densificado.

$AgAlPO_4 + NH_4NO_3$

6. Purificación térmica - Tratamiento con calor a 215 a 250 ºC para descomponer térmicamente el nitrato de amonio.

$AgAlPO_4$ (fosfato de plata y aluminio amorfo)

Ejemplo n.º 12 - Formación del complejo material bioactivo-AlP (incorporación física)

El AlPA fabricado mediante el proceso de sol gel como se ha descrito anteriormente, estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Esta última solución se fabricó de manera que se preparó un complejo plata-a-AgAlP al 1,0 % por ciento y al 10 % por ciento. La suspensión combinada se mezcló durante aproximadamente 5 minutos y después se atomizó en un secador por pulverización en atmósfera de nitrógeno y se secó a temperaturas que variaban de aproximadamente 180 ºC de entrada a aproximadamente 79 ºC de salida. El polvo sólido se recogió y se analizó. El polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.

Como alternativa, el AlPA fabricado mediante el proceso de sol gel estaba constituido como una suspensión al 34 por ciento en peso y se mezcló con una solución de nitrato de plata de concentración apropiada. Después de agitar la suspensión combinada se filtró y se lavó una vez con agua caliente a una temperatura de 40 a 60 ºC. El filtrado se secó a aproximadamente 110 ºC durante aproximadamente 12 horas, se dividió en porciones y se trató cada una con calor durante aproximadamente 24 horas a aproximadamente 250 ºC. Los rendimientos fueron los mismos independientemente de la temperatura de tratamiento con calor y el polvo resultante era un complejo material bioactivo-AlP en el que el material bioactivo estaba incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado físicamente en el polímero de AlP.
.

Ejemplo n.º 13 - Formación del complejo material bioactivo-AlPA (enlace químico)

Un AlPA se preparó de forma similar al proceso de sol gel descrito anteriormente, excepto por que una solución de nitrato de plata de concentración apropiada se combinó al mismo tiempo que el nitrato de aluminio y el ácido fosfórico acuoso. El gel resultante comprendía el complejo material bioactivo-AlP, en el que el material bioactivo, en forma de ion plata, estaba unido químicamente con el polímero de AlP. La dispersión se filtró, se lavó y se secó a las temperaturas descritas anteriormente para proporcionar la porosidad diseñada mediante ingeniería deseada.

Los complejos de AlP/material bioactivo-AlP formados mediante los métodos señalados anteriormente tienen una relación P:Al de aproximadamente 0,5:1 a 1,5:1. Se desea que los complejos de AlP/material bioactivo-AlP tengan una relación P:Al en este intervalo debido a que esto proporciona una gama adecuada de morfología de partículas y propiedades que son compatibles con la química de la formulación deseada.

Si se desea, el complejo material bioactivo-AlP como se describe en el presente documento puede fabricarse inicialmente en forma de un concentrado, en el que una cantidad de material bioactivo se combina inicialmente con una primera cantidad del AlP (en el caso en el que el material bioactivo se incorpore físicamente con el polímero de AlP) o una primera cantidad de los materiales precursores utilizados para formar el AlP (en el caso en el que el material bioactivo esté unido químicamente con el polímero de AlP). Esta etapa inicial da como resultado la formación de un condensado de complejo material bioactivo-AlP, es decir, que tiene una alta concentración del material bioactivo presente. Este condensado de complejo puede utilizarse como materia prima para formular una serie de diferentes formulaciones para satisfacer diferentes aplicaciones de uso final. En una realización de ejemplo, el condensado de complejo puede combinarse con AlP adicional para proporcionar un complejo material bioactivo-AlP que tiene un contenido de material bioactivo relativamente más bajo que se adapta bien para una determinada aplicación de uso final. La capacidad de fabricar una condensación de complejo de este tipo añade de este modo un grado deseado de flexibilidad al proceso de obtención de diferentes formulaciones antimicrobianas para satisfacer diferentes aplicaciones antimicrobianas de uso final.

Se proporcionan complejos de AlP y material bioactivo-AlP fabricados de la manera descrita en el presente documento, en forma sólida en forma de un polvo de color blanco que tiene un tamaño de partícula o una distribución de tamaños deseados. El tamaño de partícula dependerá de factores tales como el polímero aglutinante y la aplicación de uso final particular. En una realización de ejemplo, el AlP puede tener una distribución de tamaño de partícula de D50 de aproximadamente 0,5 a 8 micrómetros. En una realización de ejemplo, se desea que el AlP tenga un P:Al de desde aproximadamente 0,9 a 1 y tenga una distribución de tamaño de partícula de D50 de aproximadamente 1 micrómetro y D90 de menos de aproximadamente 4 micrómetros. Para su uso en una composición química antimicrobiana se desea que el AlP tenga un tamaño de partícula de menos de aproximadamente 20 micrómetros y preferentemente en el intervalo de aproximadamente 0,5 a 10 micrómetros y más preferentemente en el intervalo de aproximadamente 1,0 a 8,0 micrómetros. Los tamaños de partícula de menos de aproximadamente 0,5 micrómetros pueden interferir con el procesamiento de ciertas formulaciones químicas y afectar negativamente a las propiedades de la película mediante el aumento de la absorción de resina aglutinante.

Los complejos de AlP y material bioactivo-AlP preparados de la manera descrita anteriormente pueden no someterse a un secado a alta temperatura ni otro tratamiento térmico con el fin de conservar una estructura amorfa y

evitar la conversión en una estructura cristalina. Se ha descubierto que los AIP formados de esta manera mantienen la estructura amorfa deseada, incluso después del secado a baja temperatura. Los AIP formados como se desvela en el presente documento tienen una estructura que comprende una porosidad diseñada mediante ingeniería que le permite servir como vehículo para el material bioactivo para proporcionar la entrega/liberación controlada deseada del componente bioactivo para su uso en una composición química antimicrobiana.

Los AIPA como se producen en el presente documento muestran un potencial de adsorción de agua o grado de rehidratación notablemente aumentado, en comparación a con el AIP cristalino, lo que permite que dichos AIPA una vez deshidratados por secado, se rehidraten para contener hasta aproximadamente el 25 por ciento en peso de agua. Esta característica es especialmente útil cuando el AIP se utiliza en aplicaciones de uso final que requieren cierto grado de protección contra la corrosión y en las que el AIP está presente en un polímero aglutinante no incluido en agua. En dicha aplicación, el AIP, además de ser un vehículo para el material bioactivo y de ser un inhibidor de la corrosión del pigmento, actúa como un eliminador de la humedad tanto para ralentizar la intrusión de agua en la película curada como para restringir la difusión de agua a través de la película curada.

Adicionalmente, la característica de rehidratación de los AIP desvelados en el presente documento puede ser beneficiosa cuando se ponen en aplicaciones de uso final de humedad baja. En dichas aplicaciones, pueden utilizarse AIP con un contenido de humedad alto o saturado que pueden servir para activar el componente bioactivo, por ejemplo, tiene un mecanismo de transporte incorporado, a una superficie de la composición química o el compuesto antimicrobianos curados para promover la presencia de dicho componente bioactivo en la superficie en ausencia de humedad circundante. Diseñadas mediante ingeniería de esta manera, las composiciones químicas antimicrobianas que comprenden dichos AIP pueden servir para proporcionar un nivel deseado del componente bioactivo en la superficie en aplicaciones de baja humedad/higrometría.

Se preparan composiciones químicas antimicrobianas descritas en el presente documento mediante la combinación de un polímero aglutinante seleccionado con el AIP y el material bioactivo en la forma y en las cantidades descritas anteriormente. El complejo material bioactivo-AIP resultante puede proporcionarse para la formulación de composición en forma de un polvo seco o puede proporcionarse en forma de una pasta o suspensión líquido dependiendo de las condiciones o preferencias de formulación.

Las composiciones químicas antimicrobianas descritas en el presente documento, que comprenden el complejo material bioactivo-AIP, comprenden de aproximadamente 5 a 1000 ppm, preferentemente de 10 a 900 ppm y de 15 a 800 ppm del material bioactivo sobre la base del peso total de la composición química. Dichas composiciones químicas antimicrobianas pueden comprender otros materiales, agentes y/o aditivos (además del complejo material bioactivo-AIP y el polímero aglutinante), tales como pigmentos, cargas, agentes reológicos, estabilizantes de flujo, estabilizantes de control de la luz y similares. Por ejemplo, las composiciones químicas antimicrobianas que comprenden un material bioactivo de plata pueden comprender un aditivo diseñado para inhibir la fotorreducción de la plata, para conservar de este modo el estado activo de la plata, contenida dentro de la composición, la película seca y/o el compuesto formado de la misma, para ayudar a garantizar su período de validez eficaz.

Complejación del agente bioactivo

Se ha descubierto que la complejación del agente bioactivo (cuando el mismo es una sal de plata) con cualquiera de una serie de agentes complejantes orgánicos tiene un beneficio inesperado tanto sobre la estabilización del ion plata en el complejo Ag-AIP como en la potenciación de sus propiedades antimicrobianas. $Ag^+$ se compleja con una diversidad de ligandos, tales como amoníaco, imidazol (IMI), IMI sustituido y combinaciones de los mismos. El número de coordinación más común (el número de grupos con los que un metal puede unirse) para $Ag^+$ es 2, lo que indica que, en el caso más simple, la estructura para la plata complejada con amoníaco será: $[Ag(NH_3)_2]^{+2}$. El potencial de reducción de $Ag^+$ es +0,799 V y esto proporciona una fuerza impulsora termodinámica fuerte para la reducción del ion $Ag^+$ a plata metal. Sin embargo, la complejación del ion plata con amoníaco cambia el potencial de reducción a 0,37 V, lo que hace más difícil la reducción. Por tanto la estabilización del ion plata por complejación sirve para aumentar su resistencia a la reducción y la decoloración y la desactivación resultantes.

Adicionalmente, se descubrió que $Ag^+$ quelado es más eficaz en varios órdenes de magnitud que el ion plata libre en la actividad antimicrobiana. Se cree que los iones $Ag^+$ son transportados activamente en el organismo intracelularmente por el ligando quelante en un complejo protegido y no mediante el ion libre. Por tanto, la complejación satisfactoria del ion plata en Ag-AIP no solo protege el ion plata (en el producto formulado) de la reducción y la decoloración, pero también puede convertirlo en un agente antimicrobiano más eficaz. Esto proporciona al formulador del producto una mayor flexibilidad con respecto a los puntos de los niveles de carga, al alcance del servicio y la vida útil y precio.

El complejo de plata-amonio es una estructura lineal simple: $[NH_3\text{---}Ag\text{---}NH_3]^{+2}$. En una realización de ejemplo, se seleccionó el IMI como ligando complejante para la plata. Los estudios se realizaron utilizando el IMI para determinar si los beneficios en la estabilización y el aumento de la eficacia se acumularían al sistema de AIP que incorpora este compuesto de plata complejado. El IMI es un anillo cíclico, plano, de cinco miembros que presenta aromaticidad. El átomo de nitrógeno no protonado tiene un par solitario de electrones que no son parte de la nube aromática pi (π)

que describe la estructura de enlace electrónico de la molécula. Estos electrones proporcionan un punto de ataque para protones o grupos electrófilos (por ejemplo, el ion plata). Se cree que el ion plata se unirá con dos moléculas de IMI a través de sus grupos de nitrógeno no protonados. Sin embargo, también puede haber una unión débil entre átomos de plata, en efecto, agregando más de un complejo Ag-IMI juntos. Por tanto, se evaluaron las diferentes relaciones de contenido de IMI a plata.

Con respecto a la naturaleza de cualquier interacción entre los grupos fosfato presentes en las diversas composiciones de AIP con el ion plata o complejos de ion plata, por analogía con el comportamiento de los cloratos (que tienen cuatro grupos oxígeno electronegativos similares al fosfato), se teoriza que se produce atracción electrostática entre el oxígeno del fosfato y el hidrógeno del IMI, así como directamente con el ion plata (en el que el IMI no está presente o en el que los factores cinéticos permiten una primera interacción entre el $P\text{-}O^-$ y la $Ag^+$).

En una realización de ejemplo, se evaluaron los siguientes factores relacionados con la formación del complejo de plata y un complejo Ag-AIP que comprende el mismo: (a) la relación entre el ion plata y IMI en el sistema (se escogieron dos niveles a 1:2 y 1:4, relación molar Ag:IMI); (b) la preparación del complejo antes de la reacción de condensación de AIP (denominado en lo sucesivo "premezclar") frente a la formación in situ durante la condensación de AIP; (c) el orden y momento de adición del complejo plata-IMI (antes o después de la condensación del AIP); (d) la temperatura de la reacción de condensación (temperatura ambiente o una temperatura elevada tal como 95 ºC); (e) el efecto de la neutralización después de la condensación (con amoníaco) sobre el producto; (f) el orden de adición global para la reacción de condensación (B a A o A a B); y (g) la presentación del producto plata-IMI-fosfato en forma de un polvo o un gel/suspensión.

El ensayo mostró que, los cambios en el proceso de condensación binaria como se ha desvelado anteriormente para la fabricación de Ag-AIP pueden proporcionar ciertas mejoras deseadas, en el que dichos cambios pueden incluir: (a) la reducción del tiempo de adición para todos las etapas, que sirvió para proporcionar propiedades mejoradas de estabilidad del color y/o retención del contenido de plata después del procesamiento; (b) las condiciones de calor en cualquiera de las etapas normalmente condujeron a reducir la retención de plata (debido a que se potenciaron reacciones secundarias que conducen a dichos subproductos indeseables como el fosfato de plata u óxido de plata); (c) la preparación de cada componente por separado (por ejemplo, complejo plata-IMI; hidróxido de aluminio (ATH) suspensión) y después la combinación de todos juntos y, finalmente, combinar esa combinación con ácido fosfórico proporcionaron el mejor resultado posible. Se cree que la preparación de los componentes por separado en lugar de in situ permite a cada uno formarse por completo y en su forma más pura. Por tanto, cuando se produce la reacción de condensación del fosfato de aluminio, el ion plata o el complejo de ion plata ya está formado y se atrapará dentro del complejo de AIP para una interacción máxima con el AIP.

Se descubrió que la adición de solución de Ag-IMI (1:2) o Ag-IMI (1:4) a ácido fosfórico al 85 % proporcionó una suspensión de color blanco. La neutralización posterior con hidróxido de amonio proporcionó un precipitado de color blanco que pudo secarse hasta un polvo de color blanco a aproximadamente 110 ºC durante 24 horas. Se teoriza que este resultado indica que hay una interacción química fundamental entre el complejo de plata y el fosfato que conduce a un producto individual (aparte del fosfato de plata, que es un sólido de color amarillo).

También se descubrió que la adición de suspensión que consistía en ATH y nitrato de plata en las proporciones apropiadas a ácido fosfórico al 85 % proporcionó una composición similar a un gel de color blanco estable. La estabilidad de este producto se basa en el atrapamiento uniforme del ion de plata dentro de la matriz de AIP. Dicha estabilización se cree que es debida a la formación de un complejo iónico entre el ion plata y los grupos fosfato del AIP en la suspensión.

En vista de los resultados de los ensayos anteriores, una vía de síntesis de ejemplo para la formación de un complejo Ag-AIP que comprende el complejo de Ag descrito anteriormente es como se indica a continuación: (a) Prefabricar un complejo plata-IMI-nitrato [Ag-IMI] mediante la simple combinación de nitrato de plata con IMI en agua a temperatura ambiente con agitación; (b) Prefabricar una suspensión de ATH (20 % de sólidos en peso) mediante la dispersión de ATH en agua a temperatura ambiente; (c) combinar la suspensión de ATH con el complejo Ag-IMI a temperatura ambiente mediante agitación para formar una mezcla; (d) añadir la mezcla de Ag-IMI/ATH (base) a ácido fosfórico al 85 % a temperatura ambiente con agitación durante un período de tiempo, por ejemplo, de aproximadamente una hora (en este orden de adición, el pH ácido sirve para estabilizar el ion plata en el complejo); (e) permitir que la mezcla reaccione a temperatura ambiente durante una cantidad adicional de tiempo, por ejemplo una hora, después de la combinación; y (f) la mezcla de reacción se convierte en una composición viscosa de tipo gel, en la que el gel puede o bien aislarse para su uso en aplicaciones a base de agua o puede secarse a un polvo de color blanco por calentamiento, por ejemplo, a aproximadamente 110 ºC durante un período de tiempo, por ejemplo, aproximadamente 24 horas.

Aunque la función de formar un complejo Ag-AIP que comprende una sal de plata complejada se ha desvelado en el contexto de la utilización del proceso de condensación binaria de fabricación del complejo Ag-AIP, ha de entenderse que puede utilizarse material bioactivo complejado, por ejemplo, sales de plata, como se desvela en el presente documento, para formar complejos Ag-AIP de acuerdo con los otros métodos o procesos restantes de fabricación de complejos Ag-AIP como se desvelan en el presente documento, en el que en dichos otros métodos el material

bioactivo, por ejemplo, sal de plata se reemplaza por el material bioactivo complejado, por ejemplo, sal de plata complejada.

Además, aunque se ha desvelado un ejemplo de combinación de material bioactivo complejado con la fuente de aluminio antes de formar el complejo de AIP, ha de entenderse que el material bioactivo complejado puede añadirse por separado, mientras que la fuente de aluminio y la fuente de fosfato se combinan juntas o pueden precombinarse con la fuente de fosfato como alternativa a la precombinación con la fuente de aluminio.

Adición de óxidos de metal

Pueden incorporarse diversos óxidos de metales tales como cinc y/o cobre y similares en los complejos material bioactivo-AIP como se desvela en el presente documento. En un ejemplo, se teoriza que la presencia de óxido de cinc en el complejo material bioactivo-AIP puede ser útil con el fin de absorber luz ultravioleta y proporcionar propiedades antimicrobianas inherentes. En un ejemplo, se añadió óxido de cinc a la suspensión de ATH prefabricada (de la etapa (b) anterior) y se determinaron la composición química y las propiedades de rendimiento. El análisis por DRX del producto de esta reacción no mostró ninguna estructura cristalina debida a ningún componente cristalino de óxido de cinc o fosfato de cinc, lo que indica que el cinc se incluyó en el componente amorfo como parte del complejo Ag-AIP. Como se ha señalado anteriormente, la presencia del componente de cinc sirve tanto para potenciar la estabilidad a la luz como para ampliar la actividad antimicrobiana de la composición.

Aunque el óxido de cinc se ha señalado como un ejemplo de óxido de metal para la incorporación en complejos material bioactivo-AIP como se desvelan en el presente documento, ha de entenderse que otros óxidos de metales, incluyendo y no limitados a cobre, magnesio, bario, calcio y combinaciones de los mismos, tienen por objeto pertenecer al alcance de las composiciones antimicrobianas como se desvelan en el presente documento. Adicionalmente, ha de entenderse que la adición de uno o más óxidos metálicos para formar complejos material bioactivo-AIP como se desvelan en el presente documento puede realizarse mediante cualquiera de los distintos métodos o procesos de fabricación del complejo material bioactivo-AIP como se desvela en el presente documento.

El óxido metálico puede introducirse durante el proceso de fabricación del complejo material bioactivo-AIP antes de la etapa de formación del AIP, durante la etapa de formación del AIP o después de la etapa de formación del AIP. En un ejemplo, el óxido metálico está presente en el momento de la formación del AIP, lo que significa que puede precombinarse con el material bioactivo o puede combinarse por separado del material bioactivo en el momento que se forma el AIP. El óxido metálico puede presentarse por separado, puede presentarse en combinación con el material bioactivo, por ejemplo, sal de plata y/o puede precombinarse con uno o los dos de la fuente de aluminio y la fuente de fosfato. En un ejemplo donde el material bioactivo se compleja, el óxido metálico puede añadirse al material bioactivo antes o después de la complejación. En una realización de ejemplo, el óxido metálico se añade después de que el material bioactivo se ha complejado.

Ejemplos adicionales de complejos material bioactivo-AIP

Se proporcionan ejemplos adicionales de complejos material bioactivo-AIP como se desvelan en el presente documento por referencia. Estos ejemplos se prepararon como se describe y se ensayaron para determinar su eficacia antimicrobiana mediante la determinación de la concentración mínima inhibitoria (CMI) contra los microorganismos que se señalan a continuación y se ensayaron para determinar su estabilidad a la luz como se describe a continuación.

Ejemplo adicional 1: [CL20] Complejo Ag-AIP

Preparación de suspensión de ATH – se dispersaron aproximadamente 98,3 gramos de ATH en 560 gramos de agua destilada. En un vaso separado, se disolvieron aproximadamente 11 gramos de $AgNO_3$ en 60 gramos de agua destilada. La solución de $AgNO_3$ se añadió gota a gota a la suspensión de ATH con agitación.

Reacción de condensación - se añadieron aproximadamente 144 gramos de ácido fosfórico al 85 % a un matraz de reacción. La suspensión de ATH/$AgNO_3$ se añadió gota a gota al ácido con agitación. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Cuando la reacción era completa se formó un complejo Ag-AIP y la mezcla era una torta húmeda sin una capa líquida distinta. Los sólidos en porcentaje de la torta se midieron y el complejo Ag-AIP era adecuado para su uso directamente como aditivo antimicrobiano en formulaciones a base de agua.

Ejemplo adicional 2: [CL21] Complejo AgIMI(1:2)-AIP

Preparación de los componentes premezclados – se combinaron aproximadamente 14,1 gramos de IMI con 50 gramos de agua destilada. En un recipiente separado, se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada (realización y almacenamiento de la reacción en oscuridad). La solución de IMI se añadió gota a gota a la solución de $AgNO_3$ y la solución se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad formando un complejo Ag-IMI. En un recipiente separado, se dispersaron aproximadamente 157,3 gramos

de ATH en 560 gramos de agua destilada. La solución de complejo Ag-IMI se añadió gota a gota con agitación a la suspensión de ATH y la mezcla resultante se mezcló a temperatura ambiente en la oscuridad durante 30 minutos.

Reacción de condensación - se añadieron aproximadamente 230 gramos de ácido fosfórico al 85 % a un matraz de reacción. La mezcla de ATH y complejo Ag-IMI se añadió al ácido gota a gota ácido agitación a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad. Cuando la reacción era completa, la mezcla era una torta húmeda fabricada de complejo AgIMI-AlP sin una capa líquida distinta. Los sólidos en porcentaje de la torta se midieron y el complejo AglMI-AlP era adecuado para su uso directamente como aditivo antimicrobiano en formulaciones a base de agua.

Ejemplo adicional 3: [CL22] Complejo AgIMI(1:4)-AlP

Se siguió el procedimiento del Ejemplo adicional 2 excepto por que se utilizaron aproximadamente 28,3 gramos de IMI.

Ejemplo adicional 4: [CL47] Complejo AgIMI(1:4)-ZnO-AlP

Preparación de componentes premezclados – se combinaron aproximadamente 27,2 gramos de IMI con 50 gramos de agua destilada. En un vaso separado, se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. La solución de IMI se añadió gota a gota a la solución de $AgNO_3$ y la mezcla se agitó durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad formando un complejo AgIMI. En un vaso separado, se combinaron aproximadamente 157,3 gramos de ATH y 53,1 granos de ZnO con 550 gramos de agua destilada y se dispersaron durante 30 minutos a temperatura ambiente. La solución de AgIMI se añadió gota a gota a la suspensión ATH-ZnO y se mezclaron durante 30 minutos a temperatura ambiente.

Reacción de condensación - la suspensión de ATH-ZnO y AgIMI se añadió gota a gota a aproximadamente 227,8 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y el lavado se añadió a la mezcla de reacción. La mezcla de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad formando un complejo AgIMI-ZnO-AlP.

Opción de neutralización para ajustar el pH - la suspensión de reacción resultante se tituló con $NH_4OH$ aproximadamente al 28 % al pH objetivo. Normalmente, el pH de la suspensión al final de la reacción está entre aproximadamente 2,5 y 3,0. En el ejemplo, se utilizaron aproximadamente 174,7 gramos de $NH_4OH$ al 28 % para llevar el pH de la suspensión a 7,03.

Opción de procesamiento posterior - la mezcla de suspensión resultante de la reacción y que comprende el complejo AgIMI-ZnO-AlP puede utilizarse directamente como el gel (cierta concentración por evaporación de agua puede ser útil para llegar a un contenido en sólidos especificado). O la suspensión de reacción puede filtrarse y la torta del filtro puede secarse a un polvo de color blanco a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas o tan baja como aproximadamente 60 ºC al vacío durante 24 horas.

Ejemplo adicional 5: [CL50] Complejo Ag-ZnO-AlP

Preparación de componentes premezclados – se disolvió aproximadamente 1 gramo de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. Por separado, se combinaron aproximadamente 84,5 gramos de ATH y aproximadamente 20,8 gramos de ZnO con 560 gramos de agua destilada y se dispersaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de $AgNO_3$ se añadió gota a gota a la suspensión de ATH-ZnO y se mezclaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad.

Reacción de condensación - la suspensión de ATH-ZnO-$AgNO_3$ se añadió gota a gota a aproximadamente 122,5 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y se añadieron a la mezcla de reacción. La mezcla se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad formando un complejo Ag-ZnO-AlP.

Opción de procesamiento posterior - igual a como se ha desvelado anteriormente en el Ejemplo adicional 4.

Ejemplo adicional 6: [CL49] Complejo AgIMI(1:2)-ZnO-AlP

Preparación de componentes premezclados - se disolvieron aproximadamente 13,6 gramos de IMI en 50 gramos de agua destilada agua. Por separado, se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. La solución de IMI se añadió gota a gota a la solución de $AgNO_3$ y se agitaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente formando un complejo AgIMI. Por separado, se combinaron aproximadamente 123,9 gramos de ATH y 33,5 gramos de ZnO con 560 gramos de agua destilada y se dispersaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de AgIMI se añadió gota a gota a la suspensión de ATH-ZnO y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad.

Reacción de condensación - la suspensión de ATH-AgIMI-ZnO se añadió gota a gota a temperatura ambiente a aproximadamente 179,4 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y se añadieron a la mezcla de reacción. La suspensión de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad produciendo un complejo AgIMI-ZnO-AlP.

Opción de procesamiento posterior - igual a como se ha desvelado anteriormente en el Ejemplo adicional 4.

Ejemplo adicional 7: [CL48] Complejo AgIMI(1:4)-ZnO-AlP

Se siguió el procedimiento del Ejemplo adicional 6 excepto por que se utilizaron aproximadamente 27,2 gramos de IM.

Ejemplo adicional 8: [CL51/52] Complejo AgIMI(1:4)-$Cu_2O$(Ag:Cu=1:1)-AlP

Preparación de los componentes premezclados – se disolvieron aproximadamente 27,2 gramos de IMI en 50 gramos de agua destilada. Por separado, se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. La solución de IMI se añadió gota a gota a la solución de $AgNO_3$ y se agitaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente para formar un complejo AgIMI. Por separado, se mezclaron aproximadamente 153,3 gramos de ATH y aproximadamente 12,7 gramos de $Cu_2O$ con 560 gramos de agua y se dispersaron durante 30 minutos. La solución de AgIMI se añadió gota a gota a la suspensión de ATH-$Cu_2O$ y se mezclaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente.

Reacción de condensación – la suspensión de ATH-AgIMI-$Cu_2O$ se añadió gota a gota a temperatura ambiente a aproximadamente 222,1 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y se añadieron a la mezcla de reacción. La suspensión de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad produciendo un complejo AgIMI-$Cu_2O$-AlP.

La mezcla de reacción se filtró y se secó a una temperatura elevada, por ejemplo, de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas, para formar un polvo de color blanco. [CL51].

Opción de neutralización para ajustar el pH - procedimiento del Ejemplo adicional 4. [CL52] - tratado con amoníaco.

Ejemplo adicional 9: [CL53/54] Complejo Ag-ZnO-$Cu_2O$(Ag:Cu 1:0,5; Ag:Zn 1:3)-AlP

Preparación de los componentes premezclados – se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. Por separado, se combinaron aproximadamente 153,3 gramos de ATH y aproximadamente 41,8 gramos de ZnO y aproximadamente 6,3 gramos de $Cu_2O$ con 560 gramos de agua destilada y se dispersaron a temperatura ambiente durante 30 minutos. La solución de $AgNO_3$ se añadió gota a gota a la suspensión de ATH-ZnO-$Cu_2O$ y se mezclaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad.

Reacción de condensación – la suspensión de ATH-$AgNO_3$-ZnO-$Cu_2O$ se añadió gota a gota a temperatura ambiente a aproximadamente 222,1 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y se añadieron a la mezcla de reacción. La suspensión de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad produciendo un complejo Ag-ZnO-$Cu_2O$-AlP.

CL53 no se filtra - la mezcla de reacción de condensación se seca a un polvo de color blanco a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas.

CL54 se filtra - la mezcla de reacción de condensación se filtra y se seca a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas, para formar un polvo de color blanco.

Ejemplo adicional 10: [CL55/56/57] Complejo AgIMI(1:4)-ZnO-$Cu_2O$(Ag:Cu 1:0,5; Ag:Zn 1:3)-AlP

Preparación de componentes premezclados - se disolvieron aproximadamente 27,2 gramos de IMI en 50 gramos de agua destilada. Por separado, se disolvieron aproximadamente 6,3 gramos de $Cu_2O$ en 50 gramos de agua destilada. La solución de IMI se añadió gota a gota a la solución de $Cu_2O$ y se agitaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente. Por separado, se disolvieron aproximadamente 17,7 gramos de $AgNO_3$ en 50 gramos de agua destilada. La solución de $AgNO_3$ se añadió gota a gota a la solución de $Cu_2O$-IMI y se agitaron durante 30 minutos a temperatura ambiente en la oscuridad produciendo un complejo de AgIMI-Cu.

Por separado, se mezclaron aproximadamente 137,6 gramos de ATH y aproximadamente 41,8 gramos de ZnO con 560 gramos de agua destilada y se dispersaron durante 30 minutos. La solución de AgIMI-$Cu_2O$ se añadió gota a gota a la suspensión de ATH-ZnO y se mezclaron durante 30 minutos en la oscuridad a temperatura ambiente formando una solución de ATH-AgIMI-$Cu_2O$ZnO.

Reacción de condensación – la suspensión de ATH-AgIMI-$Cu_2O$-ZnO se añadió gota a gota a temperatura ambiente a aproximadamente 199,4 gramos de ácido fosfórico al 85 %. El material de laboratorio de vidrio se lavó con 50 gramos de agua destilada y se añadieron a la mezcla de reacción. La suspensión de reacción se agitó durante dos horas a temperatura ambiente en la oscuridad produciendo un complejo AgIMI-$Cu_2O$ZnO-AlP.

CL55 – la mitad de la mezcla de reacción final se filtró y se secó a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas, para formar un polvo de color blanco.

La mitad restante de la reacción se neutralizó como se ha descrito anteriormente.

CL56 - la mezcla de reacción final se neutralizó y se secó a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas, pero no se filtró.

CL57 - la mezcla de reacción final se neutralizó, se filtró y se secó a una temperatura elevada, por ejemplo de aproximadamente 110 ºC durante 24 horas.

Efectos de las composiciones sobre la actividad antimicrobiana (CMI)

La eficacia antimicrobiana de los ejemplos adicionales se determinó mediante la medición de la CIM para cada uno frente a los siguientes: (a) Pseudomonas aeruginosa (bacteria); (b) Escherichia coli (bacteria); (c) Staphylococcus aureus; (d) Candida albicans (levadura); y (d) Aspergillus niger (hongos). La CIM es la concentración más baja (ppm) de principio activo a la que se inhibe el crecimiento del organismo. Se utilizó el método de dilución convencional.

Como se ilustra en la Tabla 1 a continuación, los ejemplos en serie de CL20 a CL50 demostraron el efecto de AgAlP, la complejación de AgIMI y la inclusión de ZnO sobre el rendimiento de CIM, que se resume de la siguiente manera:

1. Todos los ejemplos de AgAlP son eficaces en la inhibición del crecimiento bacteriano a menos de aproximadamente 4 ppm y en varios casos, por debajo de aproximadamente 1 ppm;
2. La adición de ZnO a la composición disminuye significativamente la CIM necesaria para controlar levaduras y hongos;
3. La combinación del complejo AgIMI y ZnO minimiza adicionalmente el crecimiento fúngico.

La serie de CL51 a CL57 fue un ensayo del efecto del cobre (como $Cu_2O$) sobre las propiedades del sistema. En los niveles de concentración ensayados, el cobre no tuvo ningún efecto significativo sobre el comportamiento antimicrobiano del sistema Ag-IMI-AlP-Zn [CL47 = CL57 = CL54]. Sin embargo, la inclusión de estos niveles de cobre en la composición tuvo un efecto sorprendente y beneficioso sobre la estabilidad del color de las formulaciones que contenían la composición, como se analiza a continuación.

**Tabla 1.**
**Sumario del ensayo de CIM**

| | | | | CIM - ppm | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Tipo de complejo de AP** | **Comentario** | **pH** | **informe** | **P. aerug** | **e. coli** | **s. aureus** | **levadura** | **hongos** |
| | | | | | | | | | | |
| CL20 | gel | $AgNO_3$ | Control de Ag-AP | 2,5 | n.º 1 | | 2 | <1 | 63 | 16 |
| | | | Ácido | | | | | | | |
| CL21 | gel | AgIMI (1:2) | Complejo Ag-IMI en AP | 2,6 | n.º 1 | | <1 | <1 | 125 | 63 |
| | | | Ácido | | | | | | | |
| CL22 | gel | AgIMI (1:4) | Complejo Ag-IMI en AP | 2,6 | n.º 1 | | <1 | <1 | 125 | 63 |
| | | | | | | | | | | |
| CL47 | polvo | AgIMI (1:4) $NH_3$ ZnO | Complejo Ag-IMI y ZnO en AP | 7,6 | n.º 1 | | 2 | 2 | 7,8 | 125 |
| | | | Neutralizado con $H_4$ | | n.º 2 | 0,78 | 3 | 0,78 | 12,5 | 100 |
| CL48 | suspensión | AgIMI (1:4) ZnO | Complejo Ag-IMI y ZnO en AP | 3,1 | n.º 1 | | 3,8 | 2 | 7,8 | 15 |
| | | | Mayor nivel de IMI | | | | | | | |
| CL49 | suspensión | AgIMI (1:2) ZnO | Complejo Ag-IMI y ZnO en AP | 2,9 | n.º 1 | | <1 | <1 | <1 | 7,8 |
| | | | | | n.º 2 | 0,39 | 1,5 | 0,39 | 12,5 | 50 |
| CL50 | suspensión | $AgNO_3$, ZnO | Ag con ZnO en AP | 2,6 | n.º 1 | | <1 | <1 | <1 | 16 |
| | | | | | n.º 2 | 0,78 | 3 | 0,78 | 12,5 | 25 |
| CL51 | polvo | AgIMI(1:4)–AgCu(1:1) | Complejo Ag-IMI con $Cu_2O$ en AP | 6,7 | | | | | | |
| | | | | | | | | | | |

| | | | | CIM - ppm | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | | **Tipo de complejo de AP** | **Comentario** | **pH** | **informe** | **P. aerug** | **e. coli** | **s. aureus** | **levadura** | **hongos** |
| | | | | | | | | | | |
| CL52 | polvo | AgIMI(1:4)–AgCu(1:1) | Complejo Ag-IMI con $Cu_2O$ en AP | 6,8 | n.º 2 | 12,5 | 12,5 | 12,5 | 100 | 100 |
| | | | Neutralizado con $H_4$ | | | | | | | |
| CL53 | polvo | $AgNO_3$-AgCu(1:0,5)-AgZn(1:3) | Complejo Ag-AP con ZnO y $Cu_2O$ en AP | 5,4 | n.º 2 | 50 | 100 | 100 | 50 | 100 |
| | | | Sin complejo de IMI; no filtrado | | | | | | | |
| CL54 | polvo | $AgNO_3$-AgCu(1:0,5)-AgZn(1:3) | Complejo Ag-AP con ZnO y $Cu_2O$ en AP | 4,7 | n.º 2 | 25 | 50 | 25 | 25 | 100 |
| | | | Sin complejo de IMI; filtrado | | | | | | | |
| CL55 | polvo | AgIMI(1:4)-AgCu(1:0,5)-AgZn(1:3) | Complejo Ag-IMI con ZnO y $Cu_2O$ en AP | 6,3 | n.º 2 | | | | | |
| | | | En AP; no filtrado; no neutralizado | | | | | | | |
| CL56 | polvo | AgIMI(1:4)-AgCu(1:0,5)-AgZn(1:3) | Complejo Ag-IMI con ZnO y $Cu_2O$ en AP | 6,6 | n.º 2 | 0,78 | 3,1 | 1,56 | 12,5 | 100 |
| | | | En AP; no filtrado; neutralizado | | | | | | | |
| CL57 | polvo | AgIMI(1:4)-AgCu(1:0,5)-AgZn(1:3) | Complejo Ag-IMI con ZnO y $Cu_2O$ en AP | 6,7 | n.º 2 | 0,78 | 3,1 | 0,78 | 12,5 | 100 |
| | | | En AP; filtrado; no neutralizado | | | | | | | |

Efectos de las composiciones sobre la estabilidad a la luz/cambio de color - Ensayos de estabilidad al UV

se prepararon composiciones químicas de muestra en forma de pinturas utilizando látex como polímero aglutinante en una cantidad dentro de los intervalos presentados anteriormente. La propiedad de los complejos Ag-AIP incorporados en dicha formulación de pintura se ensayó en dos niveles, 100 ppm y 500 ppm de plata en la película seca.

Los datos de estabilidad del color se resumen en la Tabla 2 que se presenta a continuación.

TABLA2

| *ESTABILIDAD DEL COLOR ΔE - QUV (lámpara B) - 28 días de exposición* | | | |
|---|---|---|---|
| Muestra | Composición | ΔE | ΔE |
| | | 100 ppm | 500 ppm |
| CL42 | AgIMI (sin ZnO) | 12,41 | |
| CL47 | AgIMI + ZnO | 3,5 | |
| CL50 | AgAP + ZnO (sin IMI) | 5,4 | |
| CL52 | CL47 + $Cu_2O$ (alto) | 1,91 | 5,43 |
| CL53 | CL50 + $Cu_2O$ (bajo) | 4,02 | 10,77 |
| CL56 | CL47 + $Cu_2O$ (bajo) NF | 2,26 | 10,11 |
| CL57 | CL47 + $Cu_2O$ (bajo) F | 2,52 | |
| *NF - no filtrado; F - filtrado* | | | |

Los datos presentados en la Tabla 2 muestran el cambio de color (medido como ΔE utilizando un espectrofotómetro BYK Spectro-Guide Sphere Gloss) tras la exposición a la luz UV en una cámara QUV (lámpara de rayos UV B) durante 28 días. Los cambios de color de menos de aproximadamente 2,0 son apenas visibles para el ojo, mientras que los cambios de color de aproximadamente 5,0 o menos muestran una diferencia de sombreado muy ligero en comparación con la condición inicial de la muestra y se considerarían aceptables en la mayoría de aplicaciones.

En la comparación de CL42 y CL47, el efecto positivo de ZnO sobre la estabilidad del color se demuestra claramente. El cambio de color se reduce de 12,41 a un 3,5 apenas perceptible.

La adición de óxido cuproso se suma a este beneficio y se ve en función de su concentración (es decir, cuanto mayor sea el nivel de óxido cuproso mejor será el efecto). Esta tendencia se ilustra adicionalmente por los resultados de CL51 (1,91), CL56 (2,26) y CL57 (2,52).

En general, se demuestra que la presencia de ZnO en el complejo Ag-AIP proporciona una estabilización a la luz potenciada adicionalmente. La complejación IMI-Ag aporta un efecto de estabilización a la luz secundario/complementario. Aunque la inclusión de óxido cuproso contribuye aún más a la estabilización a la luz.

Pueden proporcionarse composiciones químicas antimicrobianas desveladas en el presente documento en forma de una composición de recubrimiento para su aplicación a una superficie sustrato deseada para proporcionar un nivel deseado de resistencia antimicrobiana. Dichas composiciones de recubrimiento antimicrobianas pueden formularse para su uso como una imprimación, una capa media o una capa superior. Adicionalmente, dichas composiciones de recubrimiento antimicrobianas pueden utilizarse con o sin una imprimación, como una capa media o una capa superior. Además, las composiciones químicas antimicrobianas como se desvelan en el presente documento pueden formularse como un recubrimiento transparente para su colocación sobre una superficie substrato existente o un recubrimiento subyacente que puede o no ser de color, lo que facilita el uso de dicho recubrimiento transparente sobre una diversidad de sustratos o superficies de recubrimiento subyacente para proporcionar resistencia antimicrobiana sin la necesidad de pigmentación especial para que coincida con los colores de sustratos existentes o similar.

Los complejos material bioactivo-AIP como se desvelan en el presente documento proporcionan componentes bioactivos de una manera que asegura la eficacia antimicrobiana en la superficie permitiendo al mismo tiempo la facilidad de formulación para satisfacer una diversidad de aplicaciones de uso final. El complejo material bioactivo-AIP proporciona la distribución uniforme del ingrediente bioactivo, por ejemplo, el ion plata, a través de la composición química, película seca, compuesto o artículo formulado. El complejo material bioactivo-AIP proporciona la matriz en volumen formulada con propiedades diseñadas mediante ingeniería para acomodar el transporte inducido por la humedad: absorción, adsorción, desorción, difusión de agua y especies disueltas en volumen. El complejo material bioactivo-AIP se diseña mediante ingeniería específicamente para liberar uno o más componentes bioactivos, por ejemplo, el ion plata, basándose en la concentración del material bioactivo incorporado y mediante la hidrofilia y la morfología del complejo (área superficial y porosidad). El complejo material bioactivo-AIP como se describe en el presente documento puede introducirse en productos formulados tales como pigmentos, o como un aditivo a través de la unión de la funcionalidad fosfato a ciertos grupos funcionales de la matriz aglutinante del compuesto o película en volumen. Adicionalmente, los complejos material bioactivo-AIP en forma térmicamente estable pueden incorporarse en formulaciones de recubrimiento en polvo para convertir dichas superficies en antimicrobianas.

En una realización de ejemplo, las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento pueden formularse en una película en la que la mayor parte del artículo sirve como reservorio o depósito para el material bioactivo o su componente, por ejemplo, el ion plata. Dicha formulación puede diseñarse mediante ingeniería para optimizar los siguientes aspectos del mecanismo antimicrobiano: la difusión de agua en la película, la absorción de agua y la adsorción en el complejo material bioactivo-AIP, la disolución de la sal en el complejo, el transporte de iones fuera del complejo y el transporte del material bioactivo o su componente a través de la matriz a la superficie que se protege.

Como alternativa, las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento pueden formularse en una película delgada enriquecida (por ejemplo, que tenga un espesor de película de menos de aproximadamente 25 µ y preferentemente menos de aproximadamente 10 µ) diseñada mediante ingeniería para su durabilidad física equilibrada con las propiedades de difusión del agua/transporte del material bioactivo o su componente para transmitir propiedades antimicrobianas a una superficie sin incorporar el agente antimicrobiano en la mayor parte del artículo, por ejemplo, cuando dicha incorporación no pueda ser práctica desde un punto de vista de coste o cuando el mecanismo de control operativo no pueda ser posible, por ejemplo, un plástico impermeable al agua.

Como se ha descrito anteriormente, el AIP y el material bioactivo combinados se proporcionan en forma de un complejo material bioactivo-AIP, en el que el material bioactivo está unido químicamente, por ejemplo, proporcionado en la estructura principal del polímero de AIP, o está físicamente incorporado, entretejido, encapsulado o entrelazado con el polímero de AIP, dependiendo del método particular utilizado para fabricar el complejo. Adicionalmente, el material bioactivo o su componente pueden estar presentes en el polímero de AIP tanto química como físicamente. Por ejemplo, cuando el complejo material bioactivo-AIP se forma mediante la combinación del material bioactivo deseado en el momento de la formación del AIP, facilitando de este modo la unión química entre el material bioactivo o su componente con el AIP, un exceso estequiométrico de material bioactivo adicional puede dar como resultado que se incorpore físicamente en la molécula de AIP, en cuyo caso el complejo material bioactivo-AIP resultante incluiría el material bioactivo o su constituyente presente tanto en forma unida químicamente como incorporada físicamente.

Como se ha demostrado anteriormente, las realizaciones de la invención proporcionan nuevas composiciones químicas antimicrobianas, nuevos complejos material bioactivo-AIP y nuevos métodos para fabricar los mismos. Aunque que cada uno s descrito con respecto a un número limitado de realizaciones, las características específicas de una realización no deben atribuirse a otras realizaciones de la invención.

Si se desea, las composiciones químicas antimicrobianas pueden prepararse para incluir adicionalmente uno o más materiales bioactivos por separado o en combinación, distintos de los descritos específicamente que se sabe que tienen valor bioactivo. Cualquier material bioactivo adicional puede o puede no incorporarse con el complejo material bioactivo-AIP, por ejemplo, puede existir como una dispersión separada con el polímero aglutinante y puede servir para aumentar o complementar o proporcionar un efecto antimicrobiano sinérgico de la composición química.

Adicionalmente, aunque las composiciones químicas antimicrobianas como se presentan en los ejemplos proporcionados en el presente documento se han descrito como que comprenden AIP en forma amorfa, ha de entenderse que las composiciones químicas antimicrobianas como se describen en el presente documento pueden comprender adicionalmente AIP en sus formas cristalinas conocidas y pueden comprender AIP en una combinación de formas amorfas y cristalinas.

**Realizaciones de la invención**

Realización 1. Una composición química antimicrobiana que comprende;
un complejo que comprende un componente bioactivo que es un ion metálico, en el que el complejo libera el componente bioactivo a una tasa tras el contacto del complejo con la humedad; y
un polímero aglutinante que forma una matriz en volumen de la composición, en el que el complejo está dispuesto en la matriz en volumen y en el que la matriz en volumen permite que el componente bioactivo que se libera del complejo difunda a través de la misma a una tasa;
en el que la tasa de liberación del componente bioactivo desde el complejo es la misma o diferente de la tasa de difusión del componente bioactivo a través de la matriz en volumen,
en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo, en el que el complejo tiene una porosidad y en el que la tasa de liberación del componente bioactivo es una función de la porosidad.

Realización 2. La composición química como se enumera en la realización 1 en la que el fosfato de aluminio en el complejo consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo.

Realización 3. La composición química como se enumera en la realización 1 en la que el fosfato de aluminio en el complejo es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

Realización 4. La composición química como se enumera en la realización 1 en la que la tasa de liberación del componente bioactivo es diferente de la tasa de difusión del componente bioactivo.

Realización 5. La composición química como se enumera en la realización 4 en la que la tasa de liberación del componente bioactivo es mayor que la tasa de difusión del componente bioactivo.

Realización 6. La composición química como se enumera en la realización 4 en la que la tasa de liberación del componente bioactivo es menor que la tasa de difusión del componente bioactivo.

Realización 7. La composición química como se enumera en la realización 1 en la que el componente bioactivo está presente en un material bioactivo que comprende un material de plata complejado.

Realización 8. La composición química como se enumera en la realización 7 en la que el material de plata complejado comprende un agente complejante seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos.

Realización 9. La composición química como se enumera en la realización 8, en la que los ligandos se seleccionan entre el grupo que consiste en imidazol, imidazol sustituido, amoníaco y combinaciones de los mismos.

Realización 10. La composición química como se enumera en la realización 9 en la que el material de plata comprende una sal de plata y el ligando es imidazol.

Realización 11. La composición química como se enumera en la realización 7 en la que el material bioactivo comprende además un óxido metálico.

Realización 12. La composición química como se enumera en la realización 11 en la que el óxido metálico se selecciona entre el grupo de óxidos que incluyen metales que consisten en cobre, cinc y combinaciones de los mismos.

Realización 13. Una composición química antimicrobiana que comprende:
un polímero aglutinante; y

un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio dispersado en el polímero aglutinante, comprendiendo el complejo un polímero de fosfato de aluminio y un material bioactivo que comprende un componente bioactivo que es un ion metálico;

en la que el complejo de fosfato de aluminio tiene una porosidad diseñada mediante ingeniería que, cuando la composición está curada, proporciona una entrega controlada del componente bioactivo cuando se expone a la humedad,

en la que el polímero de fosfato de aluminio comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 14. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el polímero de fosfato de aluminio consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo.

Realización 15. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el polímero de fosfato de aluminio es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino

Realización 16. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 15 a 800 ppm.

Realización 17. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que la entrega controlada del componente bioactivo es de al menos 30 $\mu g/m^2$.

Realización 18. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que la cantidad de material bioactivo presente en el complejo está en el intervalo del 1 al 10 por ciento del peso total del complejo.

Realización 19. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que la relación de fosfato a aluminio está en el intervalo de 0,5:1 a 1,5:1.

Realización 20. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo se entremezcla físicamente en el polímero de fosfato de aluminio.

Realización 21. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en iones metálicos de plata, calcio, cobre, cinc, sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de los mismos.

Realización 22. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo se selecciona entre el grupo que consiste en ion plata, sales de plata y compuestos de plata capaces de liberar ion plata cuando entra en contacto con el agua y combinaciones de los mismos.

Realización 23. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo está unido químicamente con el polímero de fosfato de aluminio.

Realización 24. La composición química como se enumera en la realización 23 en la que el material bioactivo se incorpora en la estructura principal del polímero de fosfato de aluminio.

Realización 25. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo es una sal metálica combinada físicamente con el polímero de fosfato de aluminio.

Realización 26. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el complejo tiene un área superficial superior a 100 $m^2/g$.

Realización 27. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el complejo tiene un área superficial inferior a 100 $m^2/g$.

Realización 28. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el complejo tiene un área superficial inferior a 20 $m^2/g$.

Realización 29. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que la entrega controlada del componente bioactivo es diferente de una tasa de difusión del componente bioactivo a través del polímero aglutinante.

Realización 30. La composición química como se enumera en la realización 13 que comprende en el intervalo del 0,01 al 1 por ciento en peso el material bioactivo sobre la base del peso total de la composición química.

Realización 31. La composición química como se enumera en la realización 13 que comprende en el intervalo del 0,05 al 5 por ciento en peso el complejo sobre la base del peso total de la composición química.

Realización 32. La composición química como se enumera en la realización 13 que comprende en el intervalo del 0,1 al 2 por ciento en peso el complejo sobre la base del peso total de la composición química.

Realización 33. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el polímero aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, resinas epoxi a base de disolventes, resinas epoxi sin disolventes, resinas epoxi incluidas en agua, copolímeros de resina epoxi, acrílicos, copolímeros de acrílico, siliconas, copolímeros de silicona, polisiloxanos, copolímeros de polisiloxano, resinas alquídicas y combinaciones de los mismos.

Realización 34. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio tiene un potencial de adsorción de agua de hasta el 25 por ciento en peso de agua.

Realización 35. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio tiene una entrega controlado de anión fosfato de menos de 1500 ppm tras la exposición a la humedad.

Realización 36. La composición química como se enumera en la realización 35 en el que la entrega controlada de anión fosfato es de entre 100 a 500 ppm.

Realización 37. La composición química como se enumera en la realización 13 en la que el material bioactivo comprende una sal metálica y en la que la sal metálica se combina con un material seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos, óxidos metálicos y combinaciones de los mismos.

Realización 38. La composición química como se enumera en la realización 37 en la que la sal metálica es nitrato de plata y el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos.

Realización 39. La composición química como se enumera en la realización 38 en la que la sal metálica se combina con un óxido metálico.

Realización 40. Un recubrimiento de imprimación formado a partir de la composición química enumerada en la realización 13.

Realización 41. Una capa media o una capa superior de un sistema de recubrimiento formado a partir de la composición química enumerada en la realización 13.

Realización 42. Un sistema para proporcionar protección antimicrobiana que comprende una composición de recubrimiento aplicada al sustrato y curada para formar una película, comprendiendo la composición de recubrimiento un polímero aglutinante con un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio dispersado en el mismo, en el que el complejo comprende un fosfato de aluminio amorfo combinado con un material bioactivo y en el que el complejo se diseña mediante ingeniería para proporcionar una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico cuando se expone a la humedad.

Realización 43. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que el material bioactivo se combina con un material seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos, óxidos metálicos y combinaciones de los mismos.

Realización 44. El sistema como se enumera en la realización 43 en el que el material bioactivo es nitrato de plata y se compleja con un ligando seleccionado entre el grupo que consiste en amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos.

Realización 45. El sistema como se enumera en la realización 44 en el que el material bioactivo se combina con un óxido metálico.

Realización 46. El sistema como se enumera en la realización 45 en el que el óxido metálico se selecciona entre el grupo que incluye óxidos de metales que consisten en cobre, cinc y combinaciones de los mismos.

Realización 47. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que la entrega controlada desde el complejo se produce a una tasa de liberación y en el que el polímero aglutinante tiene una tasa de difusión para el componente bioactivo liberado desde el complejo y en el que la tasa de liberación es diferente de la tasa de difusión.

Realización 48. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que complejo tiene un área superficial superior a 100 $m^2$/g.

Realización 49. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que el complejo tiene un área superficial inferior a 20 $m^2$/g.

Realización 50. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 5 a 1000 ppm.

Realización 51. El sistema como se enumera en la realización 50 en el que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 10 a 900 ppm.

Realización 52. El sistema como se enumera en la realización 50 en el que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 15 a 800 ppm.

Realización 53. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que la entrega controlada del componente bioactivo es de al menos 30 µg/m2.

Realización 54. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que el material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc y combinaciones de los mismos y en el que el ion metálico se incorpora en la estructura principal del fosfato de aluminio.

Realización 55. El sistema como se enumera en la realización 54 en el que el ion metálico se une químicamente en el complejo de fosfato de aluminio.

Realización 56. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que el material bioactivo es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos, que se incorpora físicamente con el fosfato de aluminio.

Realización 57. El sistema como se enumera en la realización 56 en el que el material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos, que se incorpora en la estructura principal del fosfato de aluminio.

Realización 58. El sistema como se enumera en la realización 42 que comprende una tasa de liberación controlada de anión fosfato de entre 100 y 1.500 ppm tras la exposición a la humedad.

Realización 59. El sistema como se enumera en la realización 42 en el que el polímero aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, resinas epoxi a base de disolventes, resinas epoxi sin disolventes, resinas epoxi incluidas en agua, copolímeros de resina epoxi, acrílicos, copolímeros de acrílico, siliconas, copolímeros de silicona, polisiloxanos, copolímeros de polisiloxano, resinas alquídicas y combinaciones de los mismos.

Realización 60. Un método para la fabricación de una composición química antimicrobiana, en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad,

comprendiendo el método añadir un material aglutinante polimérico a un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio preparado de acuerdo con un método para la fabricación de un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende las etapas de:

formar un fosfato de aluminio amorfo mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio;

y añadir un material bioactivo durante o después de la etapa de formación de modo que el material bioactivo se combine con el fosfato de aluminio para formar el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio, siendo el complejo capaz de liberar un componente bioactivo que es un ion metálico,

en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 61. El método como se enumera en la realización 60 en el que durante la etapa de formación, la dispersión es fosfato de aluminio amorfo.

Realización 62. El método como se enumera en la realización 60 en el que la etapa de formación, la dispersión es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

Realización 63. El método como se enumera en la realización 60 que comprende la etapa adicional de añadir fosfato de aluminio adicional al complejo material bioactivo-fosfato de aluminio.

Realización 64. El método como se enumera en la realización 60 en el que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 10 a 900 ppm.

Realización 65. El método como se enumera en la realización 60 en el que la entrega controlada del componente bioactivo es de 100 ppm o mayor.

Realización 66. El método como se enumera en la realización 60 en el que la entrega controlada del componente bioactivo es de al menos 30 µg/$m^2$.

Realización 67. El método como se enumera en la realización 60 en el que la cantidad del material bioactivo en el complejo está en el intervalo del 1 al 10 por ciento en peso del complejo total.

Realización 68. El método como se enumera en la realización 60 en el que la relación de fosfato a aluminio está en el intervalo de 0,5:1 a 1,5:1.

Realización 69. El método como se enumera en la realización 60 en el que el material bioactivo comprende una sal metálica y en el que la sal metálica se compleja con un ligando antes de la etapa de adición.

Realización 70. El método como se enumera en la realización 69 en el que la sal metálica es nitrato de plata y el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en imidazol, imidazol sustituido, amonio y combinaciones de los mismos.

Realización 71. El método como se enumera en la realización 69 en el que el complejo comprende adicionalmente un óxido metálico.

Realización 72. El método como se enumera en la realización 60 en el que el material bioactivo comprende una sal metálica y en el que el complejo comprende adicionalmente un óxido metálico.

Realización 73. El método como se enumera en la realización 69 en el que la fuente de aluminio es hidróxido de aluminio y la fuente de fosfato es ácido fosfórico, en el que la fuente de aluminio está en forma acuosa y se premezcla con la sal metálica complejada para formar una mezcla de sal metálica complejada-hidróxido de aluminio y durante la etapa de adición de la mezcla de sal metálica complejada-hidróxido de aluminio se añade al ácido fosfórico.

Realización 74. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo dispersado en un fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:

formar un fosfato de aluminio mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio;

añadir un material bioactivo durante o después de la etapa de formación de modo que el material bioactivo se disponga en el fosfato de aluminio formando un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio; y

combinar un material aglutinante polimérico con el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio para formar la composición química antimicrobiana;

en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad de 10 a 900 ppm,

en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 75. El método como se enumera en la realización 74 en el que la etapa de adición se realiza después de la etapa de formación y el material bioactivo se combina físicamente con el fosfato de aluminio.

Realización 76. El método como se enumera en la realización 75 en el que el material bioactivo es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de las mismas.

Realización 77. El método como se enumera en la realización 74 en el que la etapa de adición se realiza durante la etapa de formación y el material bioactivo se une químicamente con el fosfato de aluminio.

Realización 78. El método como se enumera en la realización 77 en el que el material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos.

Realización 79. El método como se enumera en la realización 78 en el que durante la etapa de formación, el fosfato de aluminio en la dispersión consiste en fosfato de aluminio amorfo.

Realización 80. El método como se enumera en la realización 74 en el que durante la etapa de formación, la dispersión es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

Realización 81. El método como se enumera en la realización 74 en el que la etapa de formación comprende:

combinar una sal de aluminio con ácido fosfórico en una solución acuosa;

y

añadir una cantidad suficiente de material de base para aumentar el pH de la solución para formar una estructura de gel, en la que el gel comprende una estructura tridimensional de partículas de fosfato de aluminio amorfo unidas juntas.

Realización 82. El método como se enumera en la realización 81 en el que la sal de aluminio es nitrato de aluminio y el material de base es hidróxido de amonio.

Realización 83. El método como se enumera en la realización 81, que comprende adicionalmente, antes de la etapa de combinación del material aglutinante polimérico, secar el gel a una temperatura elevada suficiente para retirar los materiales no deseados del mismo.

Realización 84. El método como se enumera en la realización 83 en el que la etapa de secado se realiza a más de 200 ºC para retirar el nitrato de amonio, el amoníaco y el agua del gel.

Realización 85. El método como se enumera en la realización 81 que comprende adicionalmente, antes de la etapa de combinación del material aglutinante polimérico, secar el gel a una temperatura elevada para proporcionar una porosidad deseada que promueva la liberación controlada del material bioactivo.

Realización 86. El método como se enumera en la realización 81 en el que el fosfato de aluminio amorfo tiene un área superficial superior a 100 $m^2$/g.

Realización 87. El método como se enumera en la realización 74 en el que la etapa de formación comprende la combinación de hidróxido de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución que comprende un fosfato de aluminio ácido.

Realización 88. El método como se enumera en la realización 87 en el que la etapa de adición comprende:
añadir el material bioactivo en forma de una sal metálica al fosfato de aluminio ácido; y
neutralizar la mezcla de material bioactivo y fosfato de aluminio ácido para formar el fosfato de aluminio.

Realización 89. El método como se enumera en la realización 88 en el que la sal metálica es nitrato de plata y la mezcla se neutraliza con aluminato de sodio.

Realización 90. El método como se enumera en la realización 74, en el que antes de la etapa de combinación, se seca la mezcla a una temperatura de menos de 200 ºC.

Realización 91. El método como se enumera en la realización 74 en el que el complejo tiene un área superficial de menos de 20 $m^2$/g.

Realización 92. El método como se enumera en la realización 91 en el que el área superficial es de entre 100 y 250 $m^2$/g.

Realización 93. El método como se enumera en la realización 74 en el que la entrega controlada es de 100 ppm o mayor.

Realización 94. El método como se enumera en la realización 74 en el que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio comprende en el intervalo del 1 al 10 por ciento en peso del material bioactivo.

Realización 95. El método como se enumera en la realización 74 que comprende en el intervalo del 0,1 al 2 por ciento en peso del material bioactivo sobre la base del peso total de la composición química.

Realización 96. El método como se enumera en la realización 74 en el que la composición química se diseña mediante ingeniería para proporcionar una entrega controlada de anión fosfato inferior a 1500 ppm tras la exposición a la humedad.

Realización 97. El método como se enumera en la realización 96 en el que la entrega controlada de anión fosfato es de entre 100 a 500 ppm.

Realización 98. Un método para frabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con un fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:
formar un fosfato de aluminio mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio;
la adición de un material bioactivo al fosfato de aluminio amorfo después de la etapa de formación para proporcionar un complejo en el que el material bioactivo se incorpora físicamente en el fosfato de aluminio para formar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio; y
combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química antimicrobiana;
en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico derivado del material bioactivo de 100 ppm o mayor tras la exposición a la humedad,
en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 99. El método como se enumera en la realización 98 en el que durante la etapa de formación, el fosfato de aluminio en la dispersión consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo.

Realización 100. El método como se enumera en la realización 99 en el que durante la etapa de formación, la dispersión es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

Realización 101. El método como se enumera en la realización 99 en el que el fosfato de aluminio tiene un área superficial inferior a 100 $m^2$/g.

Realización 102. El método como se enumera en la realización 99 en el que durante la etapa de adición, una cantidad de material bioactivo en forma de un ion metálico está unido químicamente al fosfato de aluminio.

Realización 103. El método como se enumera en la realización 99 en el que la etapa de formación comprende:
combinar una sal de aluminio con ácido fosfórico en una solución acuosa;
y
añadir una cantidad suficiente de material de base para aumentar el pH de la solución para formar una estructura de gel, en la que el gel comprende una estructura tridimensional de partículas de fosfato de aluminio amorfo unidas juntas.

Realización 104. El método como se enumera en la realización 99 en el que la etapa de combinación comprende:
combinar hidróxido de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución que comprende un condensado de fosfato de aluminio ácido; y
neutralizar el condensado para formar fosfato de aluminio amorfo.

Realización 105. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo en combinación con fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:
combinar hidróxido de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución que comprende un condensado de fosfato de aluminio ácido;
combinar un material bioactivo durante o después de la etapa de formación del condensado fosfato de aluminio ácido para formar una mezcla que comprende un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende el material bioactivo que es un ion metálico; y
y que comprende adicionalmente la etapa de adición de un agente neutralizante al complejo de fosfato de aluminio ácido para aumentar su pH; y
combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química,
en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 106. El método como se enumera en la realización 105 en el que el fosfato de aluminio en el complejo consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo.

Realización 107. El método como se enumera en la realización 105 en el que el complejo comprende el material bioactivo unido químicamente con el fosfato de aluminio.

Realización 108. El método como se enumera en la realización 105 en el que después de la etapa de combinación del material bioactivo, se añade hidróxido de aluminio adicional a la mezcla.

Realización 109. El método como se enumera en la realización 105 en el que durante la etapa de combinación del hidróxido de aluminio y el ácido fosfórico, el hidróxido de aluminio se proporciona en forma de suspensión y se añade lentamente al ácido fosfórico.

Realización 110. El método como se enumera en la realización 105 en el que durante la etapa de combinación del hidróxido de aluminio y el ácido fosfórico, el ácido fosfórico se añade lentamente al hidróxido de aluminio.

Realización 111. El método como se enumera en la realización 105 en el que la etapa de combinación del hidróxido de aluminio y el ácido fosfórico comprende las etapas de:
añadir el ácido fosfórico a una primera cantidad de hidróxido de aluminio para formar una solución de fosfato de aluminio ácida; y
añadir la solución de fosfato de aluminio ácida a una segunda cantidad de hidróxido de aluminio para formar el condensado.

Realización 112. El método como se enumera en la realización 105 en el que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio tiene un área superficial inferior a 20 $m^2$/g y en el que cuando la composición está curada proporciona una entrega controlada del componente bioactivo de 10 a 900 ppm tras la exposición a la humedad.

Realización 113. El método como se enumera en la realización 105 en el que el agente neutralizante se selecciona entre el grupo que consiste en hidróxido de aluminio, hidróxido de calcio y combinaciones de los mismos y en el que el componente de material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos.

Realización 114. El método como se enumera en la realización 105 en el que, antes de la etapa de combinación del material aglutinante polimérico, se seca el fosfato de aluminio a una temperatura inferior a 200 ºC.

Realización 115. El método como se enumera en la realización 105 en el que el material bioactivo se selecciona entre el grupo de sales metálicas que consiste en sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de las mismas.

Realización 116. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con un fosfato de aluminio amorfo, comprendiendo el método las etapas de:

combinar un material bioactivo con nitrato de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución y neutralizar la solución para formar un gel que comprende fosfato de aluminio amorfo, en el que el gel comprende un componente bioactivo del material bioactivo incorporado en una estructura principal de fosfato de aluminio amorfo, formando de este modo un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio, siendo el componente bioactivo un ion metálico; y

combinar un material aglutinante polimérico de polímero con el complejo para formar la composición química.

Realización 117. El método como se enumera en la realización 116 en el que el complejo tiene un área superficial superior a 100 $m^2$/g y en el que cuando la composición proporciona una entrega controlada del componente bioactivo de 10 a 900 ppm tras la exposición a la humedad.

Realización 118. El método como se enumera en la realización 116 en el que la solución se neutraliza mediante la adición de hidróxido de amonio y el constituyente material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos.

Realización 119. El método como se enumera en la realización 116 en el que, antes de la etapa de combinación del material aglutinante polimérico, se seca el fosfato de aluminio amorfo a una temperatura superior a 200 ºC.

Realización 120. El método como se enumera en la realización 116 en el que el material bioactivo se selecciona entre el grupo de sales metálicas que consiste en sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de las mismas.

Realización 121. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con fosfato de aluminio, en el que el material bioactivo comprende una sal metálica, comprendiendo el método las etapas de:

combinar un material bioactivo con hidróxido de aluminio para formar una mezcla y en el que antes de la etapa de combinación, se forma un complejo combinando la sal metálica con un ligando;

añadir la mezcla a ácido fosfórico para formar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende el material bioactivo; y

combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química,

en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo.

Realización 122. El método como se enumera en la realización 121 en el que la sal metálica es nitrato de plata y el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos.

Realización 123. El método como se enumera en la realización 121 en el que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio comprende además un óxido metálico.

Realización 124. El método como se enumera en la realización 121 en el que las etapas de adición y combinación se realizan a temperatura ambiente.

Realización 125. El método como se enumera en la realización 121 en el que el hidróxido de aluminio comprende hidróxido de aluminio amorfo.

Realización 126. El método como se enumera en la realización 121 en el que el fosfato de aluminio en el complejo consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo.

**REIVINDICACIONES**

1. Una composición química antimicrobiana que comprende;
un complejo que comprende un componente bioactivo que es un ion metálico, en el que el complejo libera el componente bioactivo a una tasa tras el contacto del complejo con la humedad; y
un polímero aglutinante que forma una matriz en volumen de la composición, en el que el complejo se dispone en la matriz en volumen y en el que la matriz en volumen permite que el componente bioactivo que se libera del complejo difunda a través de la misma a una tasa;
en el que la tasa de liberación del componente bioactivo desde el complejo es la misma o diferente de la tasa de difusión del componente bioactivo a través de la matriz en volumen,
en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo, en el que el complejo tiene una porosidad y en el que la tasa de liberación del componente bioactivo es una función de la porosidad.

2. La composición química como se enumera en la reivindicación 1 en la que el fosfato de aluminio en el complejo consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo o en la que el fosfato de aluminio en el complejo es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

3. La composición química como se enumera en la reivindicación 1 en el que la tasa de liberación del componente bioactivo es diferente de la tasa de difusión del componente bioactivo, en particular en la que la tasa de liberación del componente bioactivo es
a) superior a la tasa de difusión del componente bioactivo; o
b) inferior a la tasa de difusión del componente bioactivo.

4. La composición química como se enumera en la reivindicación 1 en la que el componente bioactivo está presente en un material bioactivo que comprende un material de plata complejado.

5. La composición química como se enumera en la reivindicación 4 en la que el material de plata complejado comprende un agente complejante seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos; preferentemente en la que los ligandos se seleccionan entre el grupo que consiste en imidazol, imidazol sustituido, amonio y combinaciones de los mismos; más preferentemente en la que el material de plata comprende una sal de plata y el ligando es imidazol.

6. La composición química como se enumera en la reivindicación 4 en la que el material bioactivo comprende adicionalmente un óxido metálico; preferentemente en la que el óxido metálico se selecciona entre el grupo de óxidos que incluyen metales que consisten en cobre, cinc y combinaciones de los mismos.

7. Una composición química antimicrobiana que comprende:
un polímero aglutinante; y
un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio dispersado en el polímero aglutinante, comprendiendo el complejo un polímero de fosfato de aluminio y un material bioactivo que comprende un componente bioactivo que es un ion metálico;
en la que el complejo de fosfato de aluminio tiene una porosidad diseñada mediante ingeniería que, cuando la composición está curada, proporciona una entrega controlada del componente bioactivo cuando se expone a la humedad,
en la que el polímero de fosfato de aluminio comprende fosfato de aluminio amorfo.

8. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el polímero de fosfato de aluminio consiste esencialmente en fosfato de aluminio amorfo o en la que el polímero de fosfato de aluminio es una combinación de fosfato de aluminio amorfo y cristalino.

9. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que la entrega controlada del componente bioactivo está en el intervalo de 15 a 800 ppm o en la que la liberación controlada del componente bioactivo es de al menos 30 $\mu g/m^2$.

10. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que la cantidad de material bioactivo presente en el complejo está en el intervalo del 1 al 10 por ciento del peso total del complejo.

11. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que la relación de fosfato a aluminio está en el intervalo de 0,5:1 a 1,5:1.

12. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el material bioactivo se entremezcla físicamente en el polímero de fosfato de aluminio.

13. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el material bioactivo
a) es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en iones metálicos de plata, calcio, cobre, cinc, sales de plata, sales de cobre, sales de cinc, sales de calcio y combinaciones de los mismos; o
b) se selecciona entre el grupo que consiste en iones de plata, sales de plata y compuestos de plata capaces de

liberar ion plata cuando entran en contacto con agua y combinaciones de los mismos.

14. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el material bioactivo se une químicamente con el polímero de fosfato de aluminio; y preferentemente en la que el material bioactivo se incorpora en la estructura principal del polímero de fosfato de aluminio.

15. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el material bioactivo es una sal metálica combinada físicamente con el polímero de fosfato de aluminio.

16. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el complejo tiene un área superficial
a) superior a 100 $m^2$/g; o
b) inferior a 100 $m^2$/g; o
c) inferior a 20 $m^2$/g.

17. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que la entrega controlada del componente bioactivo es diferente de una tasa de difusión del componente bioactivo a través del polímero aglutinante.

18. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 que comprende en el intervalo del 0,01 al 1 por ciento en peso del material bioactivo sobre la base del peso total de la composición química.

19. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 que comprende en el intervalo del 0,05 al 5 por ciento en peso del complejo sobre la base del peso total de la composición química; preferentemente en el intervalo del 0,1 al 2 por ciento en peso del complejo sobre la base del peso total de la composición química.

20. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el polímero aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, resinas epoxi a base de disolventes, resinas epoxi sin disolventes, resinas epoxi incluidas en agua, copolímeros de resina epoxi, acrílicos, copolímeros de acrílico, siliconas, copolímeros de silicona, polisiloxanos, copolímeros de polisiloxano, resinas alquídicas y combinaciones de los mismos.

21. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio tiene
a) un potencial de adsorción de agua de hasta el 25 por ciento en peso de agua; o
b) una entrega controlada de anión fosfato inferior a 1.500 ppm tras la exposición a la humedad; preferentemente en la que la entrega controlada de anión fosfato es de entre 100 a 500 ppm.

22. La composición química como se enumera en la reivindicación 7 en la que el material bioactivo comprende una sal metálica y en la que la sal metálica se combina con un material seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos, óxidos metálicos y combinaciones de los mismos; preferentemente en la que la sal metálica es nitrato de plata y el ligando se selecciona entre el grupo que consiste en amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos; y más preferentemente en la que la sal metálica se combina con un óxido metálico.

23. Un recubrimiento de imprimación formado a partir de la composición química enumerada en la reivindicación 7.

24. Una capa media o una capa superior de un sistema de recubrimiento formado a partir de la composición química enumerada en la reivindicación 7.

25. Un sistema para proporcionar protección antimicrobiana que comprende una composición de recubrimiento aplicada al sustrato y curada para formar una película, comprendiendo la composición de recubrimiento un polímero aglutinante con un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio dispersado en el mismo, en el que el complejo comprende un fosfato de aluminio amorfo combinado con un material bioactivo y en el que el complejo se diseña mediante ingeniería para proporcionar una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico cuando se expone a la humedad.

26. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que el material bioactivo se combina con un material adicional seleccionado entre el grupo que consiste en ligandos, óxidos metálicos y combinaciones de los mismos.

27. El sistema como se enumera en la reivindicación 26 en el que el material bioactivo es nitrato de plata y se compleja con un ligando seleccionado entre el grupo que consiste en amoníaco, imidazol, imidazol sustituido y combinaciones de los mismos; preferentemente en el que el material bioactivo se combina con un óxido metálico; y más preferentemente en el que el óxido metálico se selecciona entre el grupo que incluye óxidos de metales que consisten en cobre, cinc y combinaciones de los mismos.

28. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que la entrega controlada desde el complejo se produce a una tasa de liberación y en el que el polímero aglutinante tiene una tasa de difusión para el componente bioactivo liberado desde el complejo y en el que la tasa de liberación es diferente de la tasa de difusión.

29. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que el complejo tiene un área superficial
a) superior a 100 $m^2$/g; o
b) inferior a 20 $m^2$/g.

30. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que la entrega controlada del componente bioactivo
a) está en el intervalo de 5 a 1000 ppm; preferentemente en el intervalo de 10 a 900 ppm; y más preferentemente en el intervalo de 15 a 800 ppm; o
b) es de al menos 30 µg/$m^2$.

31. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que el material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc y combinaciones de los mismos, y en el que el ion metálico se incorpora en la estructura principal del fosfato de aluminio; preferentemente en el que el ion metálico se une químicamente en el complejo de fosfato de aluminio.

32. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que el material bioactivo es una sal metálica seleccionada entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos, que se incorpora físicamente con el fosfato de aluminio; preferentemente en el que el material bioactivo es un ion metálico seleccionado entre el grupo que consiste en plata, cobre, cinc, calcio y combinaciones de los mismos, que se incorpora en la estructura principal del fosfato de aluminio.

33. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 que comprende una tasa de liberación controlada de anión fosfato de entre 100 y 1500 ppm tras la exposición a la humedad.

34. El sistema como se enumera en la reivindicación 25 en el que el polímero aglutinante se selecciona entre el grupo que consiste en poliuretanos, poliésteres, resinas epoxi a base de disolventes, resinas epoxi sin disolventes, resinas epoxi incluidas en agua, copolímeros de resina epoxi, acrílicos, copolímeros de acrílico, siliconas, copolímeros de silicona, polisiloxanos, copolímeros de polisiloxano, resinas alquídicas y combinaciones de los mismos.

35. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana, en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad,
comprendiendo el método añadir un material aglutinante polimérico a un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio preparado de acuerdo con un método para fabricar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende las etapas de:
formar un fosfato de aluminio amorfo mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio; y
añadir un material bioactivo durante o después de la etapa de formación de modo que el material bioactivo se combine con el fosfato de aluminio para formar el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio, siendo el complejo capaz de liberar un componente bioactivo que sea un ion metálico,
en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

36. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo dispersado en un fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:
formar un fosfato de aluminio mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio;
añadir un material bioactivo durante o después de la etapa de formación de modo que el material bioactivo se disponga en el fosfato de aluminio formando un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio; y
combinar un material aglutinante polimérico con el complejo material bioactivo-fosfato de aluminio para formar la composición química antimicrobiana;
en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico derivado del material bioactivo tras la exposición a la humedad de 10 a 900 ppm,
en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

37. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con un fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:
formar un fosfato de aluminio mediante la combinación de una fuente de aluminio, con una fuente de fosfato en una solución acuosa a pH adecuado para formar una dispersión de fosfato de aluminio;
añadir un material bioactivo al fosfato de aluminio amorfo después de la etapa de formación para proporcionar un complejo en el que el material bioactivo se incorpora físicamente en el fosfato de aluminio para formar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio; y
combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química antimicrobiana;
en el que la composición cuando está curada proporciona una entrega controlada de un componente bioactivo que es un ión metálico derivado del material bioactivo de 100 ppm o mayor tras la exposición a la humedad,
en el que durante la etapa de formación, la dispersión comprende fosfato de aluminio amorfo.

38. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con fosfato de aluminio, comprendiendo el método las etapas de:

combinar hidróxido de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución que comprende un condensado de fosfato de aluminio ácido;

combinar un material bioactivo durante o después de la etapa de formación del condensado de fosfato de aluminio ácido para formar una mezcla que comprende un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende el material bioactivo que es un ion metálico; y

y que comprende adicionalmente la etapa de adición de un agente neutralizante al complejo de fosfato de aluminio ácido para aumentar su pH; y

combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química,

en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo.

39. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con un fosfato de aluminio amorfo, comprendiendo el método las etapas de:

combinar un material bioactivo con nitrato de aluminio y ácido fosfórico para formar una solución y neutralizar la solución para formar un gel que comprende fosfato de aluminio amorfo, en el que el gel comprende un componente bioactivo del material bioactivo incorporado en una estructura principal de fosfato de aluminio amorfo, formando de este modo un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio, siendo el componente bioactivo un ion metálico; y

combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química.

40. Un método para fabricar una composición química antimicrobiana que comprende un material bioactivo combinado con fosfato de aluminio, en el que el material bioactivo comprende una sal metálica, comprendiendo el método las etapas de:

combinar un material bioactivo con hidróxido de aluminio para formar una mezcla y en el que antes de la etapa de combinación, se forma un complejo mediante la combinación de la sal metálica con un ligando;

añadir la mezcla a ácido fosfórico para formar un complejo material bioactivo-fosfato de aluminio que comprende el material bioactivo; y

combinar un material aglutinante polimérico con el complejo para formar la composición química,

en el que el complejo comprende fosfato de aluminio amorfo.