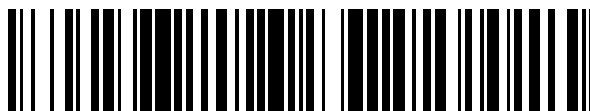


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 690 695**

51 Int. Cl.:

A01N 59/16	(2006.01)
A61L 24/00	(2006.01)
A61L 24/06	(2006.01)
A61L 27/34	(2006.01)
A61L 27/54	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/EP2011/004211**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **28.06.2012 WO12084072**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11758380 (7)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2654429**

54 Título: **Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata, así como empleo de una mezcla que contiene nanopartículas de plata como agente de revestimiento**

30 Prioridad:
21.12.2010 WO PCT/DE2010/075165

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
21.11.2018

73 Titular/es:
**AAP IMPLANTATE AG (100.0%)
Lorenzweg 5
12099 Berlin, DE**

72 Inventor/es:
**NUSKO, ROBERT;
MAIER, GEORG;
DINGELDEIN, ELVIRA y
WOLFSTÄDTER, MARCO**

74 Agente/Representante:
LEHMANN NOVO, María Isabel

ES 2 690 695 T3

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

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata, así como empleo de una mezcla que contiene nanopartículas de plata como agente de revestimiento

Campo técnico

- 5 La invención se refiere a un material de revestimiento con una formulación dispersa que contiene nanopartículas de plata, así como a procedimientos para su producción y su empleo, en especial como agente de revestimiento.

Estado de la técnica

- 10 La acción biocida de plata es conocida. En especial en el campo médico en el caso de implantes se intenta en medida creciente reducir el empleo de antibióticos, o prescindir completamente del empleo de antibióticos. En este caso, la plata constituye una alternativa eficaz.

Hasta el momento ha resultado problemático que las partículas de plata añadidas, en especial en el caso de cemento óseo, no alcanzan una acción suficiente. Se sospecha que esto tiene relación con la superficie específica del material empleado, generalmente demasiado reducida.

- 15 En el caso de cemento óseo se trata generalmente de un material que se endurece en base a una reacción de polimerización. En la práctica es conocido, a modo de ejemplo, cemento óseo basado en metacrilato de metilo. Este está constituido generalmente por dos componentes, es decir, un componente líquido y un componente sólido. El componente sólido puede comprender un polímero en perlas polimerizado en su mayor parte, así como un iniciador de polimerización y otros componentes, a través de los cuales se ajusta, a modo de ejemplo, la velocidad de reacción. El componente monomérico comprende un monómero o un prepolímero, a través del cual se inicia una
20 reacción de polimerización tras mezclado del componente líquido con un componente sólido, por medio de la cual se endurece la masa primeramente pastosa para dar un producto sólido. Se aplica cemento óseo, a modo de ejemplo, para el empleo de endoprótesis, para la producción de espaciadores, en prótesis de varias partes y para vertebroplastia y cifoplastia. Según el fin de empleo deseado se pueden poner a disposición cementos óseos con diferentes propiedades de resistencia y propiedades de endurecimiento.

- 25 Para la puesta a disposición de una acción antibiótica es conocido añadir un antibiótico, como por ejemplo gentamicina.

También en el caso de cemento óseo y materiales de revestimiento que se pueden basar en polímeros sería deseable añadir plata para la consecución de una acción antimicrobiana de manera adicional o alternativa.

- 30 Debido a las propiedades especiales, en especial la mayor superficie específica, sería deseable en especial añadir plata en forma de nanopartículas. Generalmente, una adición de plata en forma de nanopartículas al componente sólido fracasa generalmente en que una puesta a disposición de plata en forma de nanopartículas en estado sólido sería apenas posible, ya que ésta se aglomera.

- 35 También la adición de plata en la fase líquida es complicada, ya que se producen efectos de aglomeración por una parte y, por lo demás, hasta el momento no se ha conseguido poner a disposición una dispersión suficientemente estable con plata en forma de nanopartículas, que permanece dispersada también en líquidos apolares o poco polares, como metacrilato de metilo.

- 40 Siguiendo una definición general, "nanopartículas" es una denominación para partículas que presentan un tamaño en el intervalo menor que 100 nm. Por consiguiente, el empleo del prefijo "nano" representa, correspondientemente a la definición oficial según la norma ISO TC 229, una limitación a partículas en el intervalo de submicrómetros (> 100 nm). Generalmente se debe partir de que las sustancias que se denominan nanomaterial poseen propiedades químicas y físicas modificadas. En el caso de nanometales, por ejemplo oro y plata muestran colores diferentes a los de los metales correspondientes, esto es, rojo, o bien amarillo.

- 45 Además, se ha demostrado científicamente que las nanopartículas de una sustancia poseen una energía superficial elevada. Cuanto menores son las partículas, tanto mayor es su energía superficial. Por consiguiente, las nanopartículas se deben considerar generalmente inestables, ya que reaccionan fácilmente para dar nuevos compuestos, o bien agregados mayores, más estables, debido a su elevada energía superficial. Para el ejemplo de nanometales, esto significa que incluso las partículas de metales nobles se oxidan rápidamente con oxígeno ambiental tan pronto el tamaño de las partículas se sitúa en el intervalo de nanómetros.

Es decir, se obtienen nanopartículas útiles desde el punto de vista tecnológico solo si sus superficies se protegen química o físicamente, y se estabilizan de este modo. Se pueden considerar "útiles desde el punto de vista tecnológico" nanopartículas que mantienen o conservan inalterado su tamaño de partícula original desde la producción pasando por la elaboración hasta la aplicación.

5 Por el estado de la técnica son conocidas posibilidades de estabilización de nanopartículas en dispersiones. Existen tres vías de procedimiento esenciales para la producción de nanopartículas metálicas. En un primer procedimiento, las nanopartículas se soportan sobre productos sólidos para la estabilización. En este caso, los productos sólidos se presentan siempre en un tamaño estable en el intervalo de micrómetros. En el empleo de los productos obtenidos de este modo es desfavorable por una parte la pérdida de la nanoescala, y por otra parte la elevada carga de material
10 de relleno. El material de relleno empleado, que sirve como base para la producción de nanopartículas metálicas, presenta tamaños de grano en el intervalo de micrómetros, y es completamente inapropiado, por ejemplo, para la producción de estructuras delgadas o fibras. En la práctica, la proporción ponderal de material de relleno asciende además a un múltiplo de la proporción de nanometales.

15 En vías de procedimiento de pirólisis a la llama, la agrupación constituida por micro- y nanopartículas se forma como producto sólido, que se debe redispersar primeramente de manera costosa para el empleo ulterior, lo que frecuentemente ya no es completo debido a influencias de almacenaje. Además, la distribución de nanopartículas no se puede efectuar nunca de manera óptima, ya que ésta puede ser como máximo prácticamente como la distribución de micropartículas sobre las que están precipitadas.

20 Una segunda vía de procedimiento consiste en la síntesis de nanopartículas metálicas mediante estabilización por medio de polímeros como polivinilpirrolidona en el proceso de polirol, que se describe frecuentemente en la literatura como procedimiento estándar. Sin embargo, en este caso se obtienen concentraciones apenas reducidas de nanopartículas metálicas (intervalo menor que un 0,1 % en peso de plata).

25 La tercera variante para la generación de nanopartículas metálicas es un procedimiento PVD (Physical Vapor Deposition), en el que se evapora el metal que sirve como base. Para la estabilización de las nanopartículas generadas de este modo se emplean a su vez polímeros, o bien siliconas. La generación de vapor metálico es un proceso costoso energéticamente, que requiere cámaras de proceso evacuadas. Por lo tanto, estos procedimientos de producción son poco rentables. Además, los polímeros y siliconas empleados ocasionan problemas técnicos de proceso considerables en la elaboración subsiguiente, ya que a menudo es imposible una redispersión.

30 Además, por el documento DE 10 2006 056 284 A1 se conoce la producción de una dispersión acuosa de acción antimicrobiana mediante mezclado de una dispersión acuosa de partículas a nivel de nanoescala, que contienen al menos un metal de acción antimicrobiana, con una dispersión acuosa de un producto de polimerización, policondensación o poliadición. La producción de nanopartículas de plata se efectúa mediante una reacción química en agua. Para la estabilización de las partículas de plata se emplea cloruro sódico.

35 Un inconveniente que muestran todas las variantes de producción es la mala elaborabilidad de las nanopartículas metálicas en fusiones poliméricas, como por ejemplo en la adición de polímeros termoplásticos. Los productos sólidos no se pueden incorporar de manera homogénea sin dispersión previa.

Además, existe una demanda de dispersiones estables de nanopartículas de plata con propiedades antimicrobianas.

40 El documento US 2008/181931 A1 muestra la adición de un estabilizador y la formación de nanopartículas in situ. El documento US 2007/003603 A1 muestra el empleo de una dispersión acuosa o no acuosa como agente de revestimiento para implantes. El documento JP 2008-231489 A muestra la producción de partículas metálicas a nivel de nanoescala en micelas.

Descripción de la invención

45 Como se caracteriza en las reivindicaciones, la invención toma como base la tarea de poner a disposición dispersiones estables de nanopartículas de plata, que también se pueden emplear especialmente, no obstante, en cemento óseo o como revestimiento antibacteriano para implantes y aparatos médicos.

En especial se emplea la dispersión en cementos óseos basados en polímeros y materiales de revestimiento.

La tarea de la invención se soluciona ya mediante un procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata, a través de una dispersión que contiene nanopartículas de plata, así como mediante el empleo de una mezcla que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones

independientes. Otros detalles, aspectos y acondicionamientos ventajosos de la presente invención resultan de las reivindicaciones dependientes, de la descripción, de los ejemplos y de las figuras.

5 Por una parte, la invención se refiere además a un procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata. Esta dispersión se debe emplear en especial para la producción de cemento óseo o para un agente de revestimiento, en especial para implantes e instrumentos médicos. Además está previsto un empleo como material soporte antibacteriano tanto en el sector médico, como también para artículos de vestir y cotidianos.

Según la invención se pone a disposición una sal de plata y un estabilizador.

10 Además se pone a disposición un agente reductor y un disolvente orgánico polimerizable. Como disolvente orgánico polimerizable están previstos en especial polímeros o prepolímeros, que se pueden emplear a continuación, a modo de ejemplo, como agente de revestimiento, o como componente de un cemento óseo.

A partir de sal de plata, estabilizador y agente reductor se produce una disolución.

Tras la producción de la disolución se añade una base, así como una sal inorgánica.

Con adición de la base se producen nanopartículas, que se dispersan.

15 A través de la sal inorgánica se hidrata el agua que permanece en la disolución. Se forma más bien una fase acuosa, mientras que las nanopartículas de plata permanecen en el disolvente orgánico polimerizable debido al estabilizador añadido. La fase acuosa se puede separar ya, a modo de ejemplo decantar, de modo que queda un disolvente orgánico polimerizable con nanopartículas de plata.

20 Por consiguiente, mediante la invención se puede poner a disposición un monómero o prepolímero esencialmente anhidro, que contiene nanopartículas de plata, a modo de ejemplo un acrilato, en especial metacrilato de metilo o acrilato de butilo.

Es evidente que una cierta proporción de agua puede permanecer en el disolvente orgánico, ya que pequeñas cantidades de agua son solubles, a modo de ejemplo, en metacrilato de metilo.

25 No obstante, queda una disolución esencialmente orgánica polimerizable, que se puede emplear, a modo de ejemplo, como material de revestimiento o como componente de un material polimerizable, en especial de cemento óseo.

Por lo demás, la invención se refiere a una dispersión que contiene nanopartículas de plata, que se emplea en especial como cemento óseo, material soporte antibacteriano o agente de revestimiento.

30 La dispersión que contiene nanopartículas de plata comprende nanopartículas de plata, al menos un estabilizador y al menos un aditivo humectante y dispersante, dispersándose las nanopartículas de plata en un monómero, prepolímero o polímero líquido.

La invención toma como base el conocimiento de que, a través de un estabilizador, así como a través de un aditivo humectante y dispersante adicional, es posible poner a disposición una dispersión en un líquido orgánico, a modo de ejemplo un acrilato con nanopartículas de plata, que es estable también durante un tiempo más largo.

35 El estabilizador se selecciona preferentemente a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de poliosipropileno, y sus mezclas.

Como aditivo humectante y dispersante se emplea preferentemente un agente tensioactivo no iónico, en especial un agente tensioactivo orgánico de silicio.

40 Los inventores sospechan que las nanopartículas están envueltas en el estabilizador, y acto seguido en el agente humectante y dispersante como segunda capa.

Mientras que, en un primer paso de producción, el estabilizador sirve en especial para que las nanopartículas precipiten en una disolución acuosa y no se aglomeren, a través del aditivo humectante y dispersante se consigue que las nanopartículas permanezcan dispersadas también en un líquido orgánico poco polar. La dispersión que

contiene nanopartículas de plata se puede emplear, a modo de ejemplo, como monómero, en especial para la producción de cemento óseo, para una disolución de revestimiento o como aditivo para materiales poliméricos.

5 En este caso se emplea en especial un acrilato o un precursor de acrilato, en especial metacrilato de metilo. En una forma de realización se emplea una mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata y al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno.

Esta mezcla, que se emplea para el cemento óseo o el agente de revestimiento según la invención, se describirá a continuación en detalle.

10 En el presente texto, todos los datos de proporciones en % en peso se refieren al peso de la formulación total como base al 100 %.

15 La mezcla empleada contiene al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno. En el caso de estos estabilizadores se trata de compuestos con propiedades tensioactivas del grupo de agentes tensioactivos no iónicos, que se presentan en forma líquida a temperatura ambiente. Agentes tensioactivos en el sentido de la invención son componentes químicos tensioactivos que presentan zonas polares no cargadas y apolares en una molécula. Además, los agentes tensioactivos no iónicos no presentan grupos funcionales disociables.

20 Una mezcla que comprende nanopartículas de plata según la invención contiene nanopartículas de plata estabilizadas en dispersión, que no se pueden agregar para dar aglomerados mayores, ya que los estabilizadores empleados son líquidos en el intervalo de temperaturas de 0-240 °C. Por el contrario, el estado de la técnica dispone, a modo de ejemplo, muchos productos de nanopartículas de plata, que se ofrecen como polvos secos, pero se que pueden redispersar solo bajo aporte de energía mecánica elevada, y tampoco completamente, en disolventes orgánicos, como metacrilato de metilo, debido a su tendencia a la aglomeración durante transporte y almacenaje para la dispersión.

Para el empleo en la presente invención son especialmente preferentes combinaciones de componentes tensioactivos de las clases de productos químicos citadas anteriormente. por lo tanto, según una forma de realización especialmente preferente, en la mezcla están presentes al menos dos estabilizadores.

30 En presencia de varios estabilizadores, en este caso se puede tratar de diversos estabilizadores de las citadas clases de compuestos químicos, o de estabilizadores de diferentes clases de compuestos. Por lo tanto, en una combinación de tres estabilizadores diferentes se pueden emplear, a modo de ejemplo, tres monoalquilatos de polioxietileno, pero también se pueden emplear, a modo de ejemplo, dos diferentes monoalquilatos de polioxietileno y un monoalquilato de polioxipropileno o, a modo de ejemplo, un dialquilato de polioxipropileno, un trialquilato de polioxietileno y un trialquilato de polioxipropileno. Es posible cualquier combinación de estos agentes tensioactivos no iónicos.

De modo especialmente preferente, la mezcla de estabilizadores está constituida por una combinación de agentes tensioactivos no iónicos de dos diferentes clases de compuestos citadas anteriormente.

40 Según una forma de realización especialmente preferente, el estabilizador, o bien los estabilizadores, se seleccionan a partir del grupo constituido por monolaurato de polioxietileno-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno-sorbitano, monoestearato de polioxietileno-sorbitano, monooleato de polioxietileno-sorbitano, triestearato de polioxietileno-sorbitano, trioleato de polioxietileno-glicerilo, monolaurato de polioxietileno-glicerilo, monooleato de polioxietileno-glicerilo, monoestearato de polioxietileno-glicerilo, monoricinoleato de polioxietileno-glicerilo, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado y aceite de habas de soja.

45 Los estabilizadores son bastante conocidos, no solo bajo su nombre químico, sino también bajo su respectiva denominación comercial. Estabilizadores preferentes en el ámbito de la presente invención son Tween20 TM, Tween40 TM, Tween60 TM, Tween80 TM, Polysorbat TM, Tagat TO TM, Tagat TO V TM, Tagat L2 TM, Tagat S2 TM, Tagat R40 TM, Triton X 100 TM, Hydrogenated Castoroil TM, PEG 20 Glycerylstearat TM, PEG 20 Glyceryllaurat TM, PEG 40 Castoroil TM, PEG 25 Glyceryltriolate TM, Newcol TM, Montane TM, Londest TM, Liposorb TM, Nonion TM, Kuplur TM, Ionet TM, Kemotan TM, Grillosan TM, Ethylan TM, Glycomul TM, Emsorb TM, Disponil TM, Amisol TM, Armotan TM, Sorbax TM, Sorbitan TM, Span TM y Tego Pearl TM.

Esta lista de estabilizadores no es completa, ya que diferentes fabricantes comercializan los mismos o similares productos bajo diferente nombre, o bien en el futuro se pueden sintetizar, y emplear igualmente en una mezcla según la invención, nuevos agentes tensioactivos no iónicos de las clases de compuestos citadas anteriormente.

5 Si en la mezcla están contenidos al menos dos estabilizadores, éstos están presentes en la mezcla preferentemente en una proporción cuantitativa en el intervalo de 1 : 1 a 2 : 1.

Ya que los agentes tensioactivos no iónicos contenidos en la mezcla actúan como estabilizadores para el nanometal formado, existe una relación cuantitativa entre las concentraciones de estabilizador y de metal. Según otra forma de realización preferente, la proporción cuantitativa de nanopartículas de plata respecto a estabilizador se sitúa en el intervalo de 10 : 2 a 10 : 50, de modo especialmente preferente en el intervalo de 10 : 5 a 10 : 10. Si están presentes
10 varios estabilizadores, por "proporción cuantitativa de metal respecto a estabilizador" se debe entender "proporción cuantitativa de metal respecto a la suma de estabilizadores presentes". En el caso de empleo de las proporciones cuantitativas preferentes se obtienen mezclas a partir de las cuales se pueden producir dispersiones de nanopartículas metálicas especialmente estables, que son empleables universalmente. Las nanopartículas metálicas presentan preferentemente un tamaño de partícula de 1 a 100 nm, de modo especialmente preferente 1 a 50 nm, en especial preferentemente 1 a 20 nm.
15

La presente invención se refiere a una formulación que contiene nanopartículas de plata, que comprende una dispersión de una de las mezclas que contienen nanopartículas metálicas descritas anteriormente. La formulación según la invención es líquida y no contiene, por lo demás, ningún tipo de componentes secundarios sólidos que limitarían las posibilidades de empleo ulterior.

20 En la mezcla según la invención, así como en la formulación según la invención, están contenidos uno o varios componentes tensioactivos como estabilizadores, que posibilitan, además de la estabilización de nanopartículas de plata, también la elaboración ulterior (mediante dispersión, emulsion reiterada) en todos los demás sustratos. En este caso, la elaboración ulterior más exigente tecnológicamente es el procesado en materiales sintéticos termoplásticos. Las temperaturas aplicadas en este caso alcanzan 300°C. Hasta esta temperatura es deseable que
25 la formulación empleada para la adición sea líquida, lo que es cumple mediante el empleo de uno o varios componentes tensioactivos, que son líquidos hasta una temperatura brevemente de 300°C. De modo especialmente preferente, en la formulación están presentes al menos dos estabilizadores. En este caso, en presencia de varios estabilizadores se puede tratar de diversos estabilizadores de una de las citadas clases de compuestos químicos o de estabilizadores de diferentes clases de compuestos. Por lo tanto, en una combinación de tres estabilizadores
30 diferentes se pueden emplear, a modo de ejemplo, tres monoalquilatos de polioxietileno, pero también se pueden emplear, a modo de ejemplo, dos diferentes monoalquilatos de polioxietileno y un monoalquilato de polioxipropileno o, a modo de ejemplo, un dialquilato de polioxipropileno, un trialquilato de polioxietileno y un trialquilato de polioxipropileno. Es posible cualquier combinación de estos agentes tensioactivos no iónicos.

35 De modo especialmente preferente, la mezcla de estabilizadores está constituida por una combinación de agentes tensioactivos no iónicos de dos diferentes clases de compuestos citadas anteriormente.

Ya que el agente tensioactivo no iónico, al menos uno, se emplea como estabilizador para el nanometal formado, existe una relación cuantitativa entre las concentraciones de estabilizador y de plata. La formulación según la invención para empleo, a modo de ejemplo en metacrilato de metilo, presenta una proporción cuantitativa de plata respecto a estabilizador en el intervalo de 10 : 2 a 10 : 50. La proporción cuantitativa de metal respecto a
40 estabilizador asciende preferentemente de 10 : 5 a 10 : 20, de modo especialmente preferente de 10 : 6 a 10 : 10. Si están presentes varios estabilizadores, por "proporción cuantitativa de metal respecto a estabilizador" se debe entender "proporción cuantitativa de metal respecto a la suma de estabilizadores presentes". En el caso de empleo de las proporciones cuantitativas preferentes se obtienen dispersiones de nanopartículas de plata especialmente estables. Preferentemente están presentes más de dos estabilizadores en la formulación según la invención. En este
45 caso, el contenido de un primer estabilizador se sitúa en el intervalo de un 30 a un 90 % en peso, preferentemente entre un 40 y un 60 % en peso, de modo especialmente preferente entre un 45 y un 55 % en peso. La proporción ponderal remanente hasta un 100 por ciento se divide entre los demás estabilizadores empleados en combinación según la invención, que se dividen por su parte en proporciones cuantitativas de un 0 a un 100 % en peso. Los datos en % aquí citados se refieren, por consiguiente, al peso total de estabilizadores como base al 100 % a diferencia de
50 otros datos.

De modo especialmente preferente, en la formulación están presentes uno o varios estabilizadores seleccionados a partir del grupo constituido por Tagat TO V TM, Tween20 TM, Tween80 TM y Tagat L2 TM. Mediante empleo de estos estabilizadores se obtienen dispersiones especialmente estables y empleables universalmente.

- 5 Según una forma muy especialmente preferente de la presente invención, en la formulación está presente como estabilizador una mezcla de Tagat TO V TM y Tween20 TM. Son especialmente preferentes formulaciones en las que la proporción cuantitativa de Tagat TO V TM respecto a Tween20 TM se sitúa en el intervalo de 1 : 2 a 2 : 1, y son muy especialmente preferentes formulaciones en las que la proporción cuantitativa de Tagat TO V TM respecto a Tween20 TM asciende aproximadamente a 1 : 1.
- 10 Respecto al tamaño de partícula remítase de nuevo a la definición formulada inicialmente, según la cual las nanopartículas de plata presentan un tamaño de partícula de menos de 100 nm. En la formulación según la invención, las nanopartículas de plata se presentan en un tamaño de partícula de 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 50 nm, de modo especialmente preferente 1 a 20 nm. En este caso, la morfología de las nanopartículas de plata puede presentar formas de triángulos, cubos, esferas, varas o plaquetas.
- 15 La formulación contiene preferentemente partículas metálicas a nivel de nanoescala estables en una concentración de un 0,5 a un 60 % en peso, situándose la proporción cuantitativa de nanopartículas de plata respecto a estabilizador en el intervalo de 10 : 2 a 10 : 50, preferentemente en el intervalo de 10 : 5 a 10 : 10. En los intervalos preferentes se obtienen dispersiones de nanopartículas de plata especialmente estables, que se pueden emplear universalmente.
- 20 Las nanopartículas de plata están contenidas de modo especialmente preferente en una proporción de un 1 a un 40 % en peso, preferentemente en una proporción de un 5 a un 30 % en peso en la formulación. Para la producción de la dispersión se emplea un disolvente orgánico. Por lo tanto, se trata de una dispersión de una de las mezclas que contienen nanopartículas de plata en un disolvente orgánico descritas más detalladamente con anterioridad. De modo muy especialmente preferente, en el caso del disolvente orgánico se trata de metacrilato de metilo.
- 25 La presente invención comprende también un procedimiento para la producción de las formulaciones dispersas que contienen nanopartículas metálicas descritas anteriormente, que comprenden los pasos puesta a disposición de una sal metálica, puesta a disposición de al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno, puesta a disposición de un agente reductor, puesta a disposición de un disolvente, producción de una disolución de sal metálica, estabilizador y agente reductor, adición de una base a la disolución, efectuándose la adición de la base continuamente a través de un intervalo de tiempo de 5 a 48 h, de modo que el valor de pH de la formulación se sitúa entre 0 y 6.
- 30 Mediante el procedimiento de producción según la invención se obtiene una formulación con una distribución muy limitada de los tamaños de partícula de las nanopartículas. Como disolvente se emplea un disolvente orgánico.
- La adición de la base se efectúa preferentemente de manera continua durante un intervalo de tiempo de 9 a 30 h. De este modo se obtiene una formulación con una distribución especialmente limitada de tamaños de partícula de las nanopartículas.
- 35 El procedimiento de producción según la invención es un proceso químico reductor. Por consiguiente, las partículas de plata se producen mediante reducción química a partir de sus sales. Para la producción de las nanopartículas de plata según la invención se puede emplear generalmente cualquier mezcla o agente reductor físico. En este caso se debe entender por agentes reductores físicos el aumento de temperatura o la irradiación con luz. Es ventajoso el empleo de un agente reductor químico, ya que en este caso se pueden obtener conversiones de sustancia de un 100 por ciento y velocidades de reacción muy elevadas.
- 40 Sorprendentemente se ha mostrado que, en presencia de al menos un estabilizador del grupo monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno y trialquilato de polioxipropileno, se pueden emplear agentes reductores muy fuertes, lo que conduce a una velocidad de reacción elevada, sin peligro simultáneo de formación de una mayor proporción de partículas de plata grandes, no deseadas.
- 45 Entre los agentes reductores químicos son preferentes aquellos que no generan productos secundarios de reacción remanentes en la mezcla de reacción, como por ejemplo la correspondiente forma oxidada del respectivo agente reductor, que reducirían la calidad de la formulación dispersa acuosa que contiene nanopartículas de plata. Por lo tanto, según una forma de realización preferente se emplea un agente reductor que reacciona con los iones metálicos de la sal metálica bajo formación de metal elemental y productos de reacción, predominantemente gaseosos por lo demás.
- 50

Son especialmente preferentes agentes reductores que pueden abandonar la disolución de reacción en su forma oxidada como sustancia gaseosa, como por ejemplo hidrato de hidrazina. Naturalmente, las nanopartículas de plata según la invención se pueden obtener asimismo con cualquier otro agente reductor.

5 La producción reductiva de metales se puede formular como un par de ecuaciones redox. La primera ecuación parcial es la ecuación de reducción, tras la cual el catión metálico de la sal metálica se reduce para dar el metal elemental. La segunda ecuación parcial describe el correspondiente proceso oxidativo para la oxidación del agente reductor para dar el correspondiente producto de oxidación, que abandona la disolución de reacción, idealmente en estado gaseoso. A todos los agentes reductores es común que se produzca un protón por cada electrón transferido. Este protón contribuye a que el valor de pH de la disolución de reacción total descienda en gran medida. El descenso del valor de pH es responsable de que la reacción se detenga de manera no deseada. Por lo tanto, se debe añadir una disolución alcalina para capturar los protones producidos, que frenan la reacción total.

Sorprendentemente se descubrió que el tipo de disolución alcalina, la concentración de la disolución alcalina y la velocidad con la que se añade la disolución alcalina son decisivos para la distribución de tamaños de partícula de las nanopartículas en la formulación producida.

15 Como base se emplea preferentemente amoníaco, hidrogenocarbonato potásico o hidróxido sódico. En el caso de empleo de estas bases se obtienen dispersiones especialmente estables con una distribución limitada de tamaños de partícula de las nanopartículas.

En este caso, la cantidad añadida de disolución alcalina se debe dimensionar de modo que se obtenga una dispersión de pH neutro una vez concluida la reacción. El valor de pH se sitúa entonces entre pH 5 y pH 9.

20 Las disoluciones, o bien los aceptores de protones, se definen mediante sus valores de pK_b . El valor de pK_b es el logaritmo decimal negativo de la concentración de protones en equilibrio y, por consiguiente, es una medida de la fortaleza de la base.

Para la producción de la formulación según la invención son apropiadas bases que presentan un valor de pK_b en el intervalo de -2 a 10,5, preferentemente 1,5 a 9,1, de modo especialmente preferente en el intervalo 3,5 a 7,5.

25 Además de la fortaleza de la base, para la producción de la formulación según la invención es decisiva la velocidad de adición en la disolución de reacción. Si la adición se efectúa muy rápidamente, el espectro de tamaños de partícula se desplaza hacia partículas mayores, que se sitúan en el intervalo de micrómetros en el caso extremo. Por el contrario, si la adición se efectúa muy lentamente, no se obtienen rendimientos de sustancia mayores que un 90 %, puesto que el nanometal ya formado provoca la degradación de agentes reductores por vía catalítica y, por lo tanto, ya no se presenta un reactivo para la generación de nanopartículas de plata.

30 Los experimentos han mostrado que la velocidad de adición de disolución alcalina se debería situar en una magnitud de carga de 50 kg en el intervalo de 9 a 30 horas para obtener la calidad elevada de nanopartículas de plata según la invención. En el caso de magnitudes de carga correspondientemente menores, también el tiempo de adición de lejía se reduce análogamente. El tiempo de adición no se puede ampliar a voluntad hacia arriba, ya que la degradación catalítica del agente reductor mediante el nanometal ya producido reduce notablemente el rendimiento total después de 48 h.

35 La velocidad de adición de la disolución alcalina se efectúa de modo que el valor de pH de la dispersión se sitúa siempre entre 0 y 6. Un valor de pH más elevado conduce a una reacción rápida y, de este modo, a un crecimiento de partículas descontrolado. Un valor de pH menor conduce a que la reacción se detenga y, por consiguiente, a que ya no se forme nanometal.

La formulación según la invención se puede emplear en una mayoría de aplicaciones, obteniéndose propiedades claramente ventajosas en los más diversos empleos. Las nanopartículas metálicas de la formulación según la invención, o bien las nanopartículas metálicas de una formulación producida conforme al procedimiento según la invención, se pueden incorporar en diversos sustratos, en especial para la consecución de actividad antimicrobiana.

45 La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de cemento óseo o de un agente de revestimiento para implantes o instrumentos médicos con una de las mezclas que contienen nanopartículas de plata descritas anteriormente, añadiéndose una sal inorgánica a una de las formulaciones que contienen nanopartículas de plata descritas anteriormente, o añadiéndose una sal inorgánica tras la puesta en práctica de uno de los procedimientos descritos más detalladamente con anterioridad para la producción de una formulación que contiene nanopartículas de plata, comprendiendo la sal inorgánica al menos un elemento del cuarto o del quinto grupo principal del sistema periódico de los elementos como componente del anión.

La presente invención comprende un

- procedimiento para la producción de una mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata y al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno y trialquilato de polioxipropileno, que comprende los pasos
 - puesta a disposición de una sal de plata,
 - puesta a disposición de al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno y trialquilato de polioxipropileno, y sus mezclas
 - puesta a disposición de un agente reductor,
 - puesta a disposición de un disolvente,
 - producción de una disolución de sal de plata, estabilizador y agente reductor,
 - adición de una base a la disolución, efectuándose la adición de la base continuamente durante un intervalo de tiempo de 5 a 48 h, de tal manera que el valor de pH de la formulación se sitúa entre 0 y 6,
 - adición de una sal inorgánica, comprendiendo la sal inorgánica al menos un elemento del cuarto o del quinto grupo principal del sistema periódico de los elementos como componente del anión.

Por lo tanto, una mezcla que contiene nanopartículas según la invención se puede obtener mediante adición de una sal inorgánica a partir de una correspondiente formulación que contiene nanopartículas.

En especial en la producción de la mezcla que contiene nanopartículas a partir de una formulación que contiene nanopartículas, que se obtuvo mediante reducción de una sal de plata, la adición de una sal inorgánica está vinculada a ventajas muy especiales. Es decir, sorprendentemente se descubrió que, mediante adición de sales inorgánicas, la dispersión obtenida mediante adición de una base a la disolución de sal de plata, estabilizador y agente reductor se separa en dos fases químicas 1 y 2. En este caso, la fase 1 contiene las nanopartículas de plata en la mezcla líquida de estabilizadores empleada. El disolvente, las sales inorgánicas y el producto secundario nitrato amónico se encuentran en la fase 2, situada sobre la fase 1. Ambas fases se pueden separar ahora de manera sencilla decantándose la fase superior 2. Queda la fase 1, que está constituida solo por las nanopartículas de plata y los estabilizadores líquidos.

Las nanopartículas de plata presentes en forma de una dispersión, que presentan generalmente tamaños de partícula de 1-20 nm y están estabilizadas químicamente, se separan de este modo del producto secundario contenido en la dispersión y del disolvente empleado. De este modo, las formulaciones de nanopartículas de plata según la invención se pueden hacer accesibles a campos de aplicación adicionales.

Para la caracterización más detallada de sales apropiadas se deben considerar sus componentes catiónicos y aniónicos por separado. Las sales están constituidas generalmente por al menos un catión y al menos un anión. No es de esperar una interacción no deseada de cationes con la formulación que contiene nanopartículas de plata estabilizada, ya que la plata empleada se presenta como metal no cargado o como catión cargado positivamente.

La selección de aniones está además limitada por que se deben evitar interacciones no deseadas con cationes de plata presentes. De este modo precipitan todos los aniones que forman compuestos poco solubles con la plata empleada, es decir, por ejemplo halogenuros, calcogenuros y sus compuestos oxigenados.

Por lo tanto, la sal inorgánica comprende de modo especialmente preferente al menos un elemento del quinto grupo principal del sistema periódico de los elementos como componente del anión, comprendiendo la sal inorgánica nitrógeno como componente del anión de modo especialmente preferente.

De modo especialmente preferente, a continuación se efectúa una decantación de la fase que se forma tras adición de la sal inorgánica de la mezcla que contiene nanopartículas de plata, constituida esencialmente por nanopartículas de plata y estabilizadores.

La presente invención se refiere además a un procedimiento para la producción de una de las formulaciones que contienen nanopartículas descritas más detalladamente con anterioridad, que comprende los pasos puesta a disposición de una de las mezclas que contienen nanopartículas de plata descritas más detalladamente con anterioridad, puesta a disposición de un disolvente, adición de la mezcla que contiene nanopartículas de plata a la disolvente. Por lo tanto, la presente invención comprende un procedimiento para la producción de una formulación que contiene nanopartículas de plata, que comprende una dispersión de una mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata y al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno y trialquilato de polioxipropileno, que comprende los pasos puesta a

- 5 disposición de una mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata y al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno y trialquilato de polioxipropileno, puesta a disposición de un disolvente, adición de la mezcla que contiene nanopartículas de plata al disolvente.
- Las nanopartículas de plata estabilizadas químicamente según la invención se pueden humectar, o bien disolver por medio del disolvente, sin perder la envoltura de estabilizador necesaria para la estabilización. En el caso del disolvente se trata de un disolvente orgánico. Se pueden emplear todos los compuestos orgánicos, próticos, apróticos, polares y apolares, o bien sus mezclas.
- 10 Según una forma especialmente preferente de realización de la presente invención se añade adicionalmente al menos un aditivo humectante y dispersante. Los agentes auxiliares humectantes y dispersantes garantizan la humectación, o bien la disolución de nanopartículas de plata mediante el disolvente empleado.
- 15 Compuestos químicos apropiados, que se pueden emplear como aditivos humectantes y dispersantes, son etoxilatos de alquifenol, poliésteres aminofuncionales, sustancias que contienen fósforo, como por ejemplo fosfatos modificados orgánicamente, fosfonatos, compuestos polifosfóricos y fosfonatos de alquilo, o una mezcla de estos compuestos.
- De modo especialmente preferente, en el caso del aditivo humectante y dispersante se trata de un fosfato modificado orgánicamente, un fosfonato, un compuesto polifosfórico, un fosfonato de alquilo, un compuesto de fósforo con ligandos orgánicos mixtos, un oligómero o un polímero con ligandos que contienen fósforo.
- 20 Tales aditivos humectantes y dispersantes se ofrecen por las firmas Evonic, BYK Chemie y Ciba Geigy.
- Por lo tanto, las nanopartículas de plata estabilizadas químicamente, con un tamaño de partícula preferente de 1-20 nm, se pueden incorporar, entre otros, en disolventes orgánicos, en especial en metacrilato de metilo, con ayuda de aditivos humectantes y dispersantes. Esta incorporación se puede efectuar con las técnicas de agitación o mezclado más sencillas, ya que no es necesaria una redispersión de nanopartículas metálicas mediante el empleo de los estabilizadores según la invención. De este modo se obtienen dispersiones estables, a modo de ejemplo, de nanopartículas de plata con un tamaño de partícula preferentemente menor que 20 nm en disolventes orgánicos, preferentemente en metacrilato de metilo, en una concentración de 5.000 mg/kg a 50.000 mg/kg de nitrato de plata.
- 25 La invención se refiere en especial a un cemento óseo, a un material soporte antibacteriano o a un agente de revestimiento, en especial un agente de revestimiento basado en acrilato, que es obtenible con el procedimiento descrito anteriormente.
- 30 La invención se refiere además a un cemento óseo, a un material soporte antibacteriano o a un agente de revestimiento para implantes o aparatos médicos, que comprende nanopartículas de plata.
- El agente de revestimiento es en especial un agente de revestimiento líquido, a modo de ejemplo un acrilato o silicona. El agente de revestimiento se puede aplicar, a modo de ejemplo, mediante inmersión (revestimiento por inmersión).
- 35 Según la invención, las nanopartículas están envueltas con al menos un primer y un segundo estabilizador, y dispersadas en un polímero.
- Se entiende por un polímero cualquier forma de prepolímero, así como también una disolución de monómeros aún no transformada esencialmente, que comprende, a modo de ejemplo, metacrilato de metilo de modo predominante.
- 40 Los inventores han descubierto que, mediante el empleo de dos estabilizadores diferentes, en especial mediante el empleo de dos emulsionantes, es posible poner a dispersión una dispersión estable que se conserva también en líquidos apolares.
- Como material de partida es apropiada en especial la formulación descrita anteriormente, en la que se considera que comprende ya nanopartículas de plata con una envoltura constituida por al menos un estabilizador.
- 45 No obstante, tampoco en esta formulación se asegura siempre que no se produzcan fenómenos de precipitación y aglomeración.

No obstante, los inventores han descubierto que, mediante la selección de un segundo estabilizador, del que se sospecha que rodea al primer estabilizador como una segunda envoltura, es posible poner a disposición una dispersión estable en un líquido apolar.

5 A tal efecto se emplea en especial un agente tensioactivo no iónico, en especial un agente tensioactivo orgánico de silicio. Tal agente tensioactivo se encuentra disponible, a modo de ejemplo, bajo el nombre comercial Tego DISPERS 655.

A la mezcla, es decir, a modo de ejemplo al componente monomérico de un cemento óseo o de la disolución de revestimiento, se añade al menos un 0,1, preferentemente al menos un 0,2 % del segundo estabilizador. En este caso, el objetivo es mantener lo más reducida posible la cantidad de sustancias químicas adicionales.

10 Los inventores han descubierto que una cantidad menor que un 1, preferentemente menor que un 0,2 %, es suficiente para estabilizar nanopartículas con un tamaño medio de partícula entre 5 y 50, preferentemente entre 10 y 20 nm.

De este modo se puede poner a disposición una dispersión, en la que al menos un 90, preferentemente al menos un 99 % de las nanopartículas de plata son menores que 50, preferentemente menores que 20 nm.

15 Las nanopartículas presentan preferentemente una forma esencialmente esférica, entendiéndose por una forma esférica en el sentido de la invención una forma en la que longitud, anchura y altura de las partículas se diferencian entre sí en menos de un 20 %, por lo tanto no se presentan partículas, por ejemplo, aciculares.

20 En especial con una proporción de nanopartículas de plata entre un 0,5 y un 5, preferentemente entre un 1 y un 3 por ciento en peso en el polímero, se pueden poner a disposición revestimientos o cementos óseos basados en polímeros, que presentan una acción antimicrobiana, y en los que el empleo de antibióticos se puede reducir, o incluso se puede prescindir del empleo de antibióticos.

La presente invención comprende también el empleo de la formulación según la invención para el tratamiento superficial de implantes y aparatos médicos. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

25 La presente invención comprende en especial el empleo de la formulación según la invención para la producción de superficies antimicrobianas. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

30 La presente invención comprende en especial el empleo de la formulación según la invención en siliconas como material de revestimiento. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

La presente invención comprende en especial el empleo de la formulación según la invención en materiales sintéticos termoplásticos, preferentemente en polipropileno. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

35 La presente invención comprende en especial el empleo de la formulación según la invención en duroplásticos, preferentemente el empleo para la producción de cemento óseo de PMMA. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

La presente invención comprende en especial el empleo de la formulación según la invención para la producción de revestimientos de PMMA. Las ventajas especiales obtenidas con este tipo de empleo se explican más detalladamente en los siguientes ejemplos.

40 Breve descripción de los dibujos

Para la ilustración de la invención y para el esclarecimiento de sus preferencias se indican ejemplos de realización a continuación.

Estos ejemplos de realización se explicarán más detalladamente en relación con los dibujos. Es evidente que estos datos no deben limitar la invención. Muestran

45 la Fig. 1 un espectro Uvvis de una disolución acuosa de una formulación según la invención diluida 5000 veces;

la Fig. 2 tamaños de partícula medidos y curvas calculadas de las series de datos de microscopio electrónico de rastreo (SEM).

La Fig. 3 análisis por microscopio electrónico de transmisión (TEM) de las nanopartículas de plata.

5 La Fig. 4 una imagen de microscopio electrónico de transmisión (TEM) de una disolución acuosa de una formulación según la invención diluida 5000 veces;

la Fig. 6 una imagen de microscopio electrónico de transmisión (TEM) de un laminado de material no tejido/película revestido;

la Fig. 7 la cinética de destrucción de bacterias aplicadas sobre la tela no tejida revestida de la Figura 6 (*E.coli.*);

10 la Fig. 8 una imagen de microscopio electrónico de transmisión (TEM) de una mezcla madre de poliéster con 6500 mg/kg de plata;

la Fig. hebras de microfibras de PET/PA con 200 mg/kg

la Fig. 10 comportamiento de elución y actividad antimicrobiana de diversas microfibras de poliéster.

Los siguientes ejemplos no son según la invención.

Ejemplo 1:

15 *Formulación de nanoplata con hidrato de hidrazina, amoniaco, Tagat TO V™ und Tween20*

Se disponen 7000 g de nitrato de plata, 1760 g de Tagat TO V™, 1760 g de Tween20™ y 512 g de hidrato de hidrazina en 28439 g de agua desionizada. La disolución se agita durante 3 horas. Después se añaden gota a gota continuamente 5000 g de disolución de amoniaco (al 14 %) durante un intervalo de tiempo de 24 horas. La reacción ha concluido una vez efectuada la adición, y proporciona una dispersión con un contenido en plata de un 10,0 % en peso. El tamaño de partícula y la distribución se determinan por medio de un espectro Uvvis (Figura 1). En resultado se obtiene una dispersión de nanoplata al 10 por ciento con un tamaño de partículas de nanoplata de 1-30 nm.

20 El espectro de absorción se lleva a cabo en una disolución acuosa diluida 5000 veces, que contiene 20 ppm de nanoplata, es clara y está teñido de amarillo oscuro. El espectro Uvvis se registra en el intervalo de longitudes de onda de 750 a 350 nm. Los valores de absorción medidos proporcionan un pico con un máximo en 410-420 nm y una semianchura de pico de alrededor de 80 nm.

25 Las propiedades de dispersión de la dispersión al 10 por ciento obtenida son excelentes en disolventes tanto polares como también apolares, es decir, sin gasto químico adicional (agentes dispersantes) o gasto mecánico (ultrasonido, Ultraturax, etc.) se obtiene una disolución absolutamente clara, que presenta únicamente una coloración ocasionada por el efecto de plasmón de la plata.

30 La Figura 4 muestra una imagen de microscopio electrónico de transmisión (TEM) de la dispersión diluida del Ejemplo 1. Las zonas oscuras visibles en la Figura 4 corresponden a las partículas de nanoplata que presentan un tamaño de partícula de 1-3 nm.

Ejemplo 2:

Formulación de nanoplata con hidrato de hidrazina, amoniaco y Tagat TO V™

35 Se disponen 7000 g de nitrato de plata, 3520 g de Tagat TO V™ y 1331 g de sulfato de hidrazina en 27620 g de agua desionizada. La disolución se agita durante 3 horas. Después se añaden gota a gota continuamente 5000 g de disolución de amoniaco (al 14 %) durante un intervalo de tiempo de 24 horas. La reacción ha concluido una vez efectuada la adición, y proporciona una dispersión con un contenido en plata de un 10,0 % en peso. El tamaño de partícula y la distribución se determinan por medio de un espectro Uvvis (Figura 1). En resultado se obtiene una dispersión de nanoplata al 10 por ciento con un tamaño de partículas de nanoplata de 1-30 nm.

40 Ejemplo 3:

Formulación de nanoplata con sulfato de hidrazina, hidrogenocarbonato potásico, Tagat TO V™ y Tween80™

5 Se disponen 7000 g de nitrato de plata, 2360 g de Tagat TO V™, 1160 g de Tween80™ y 1331 g de sulfato de hidrazina en 27620 g de agua desionizada. La disolución se agita durante 3 horas. Después se añaden gota a gota continuamente 5000 g de disolución de hidrogenocarbonato potásico (1900 g de KHCO₃) durante un intervalo de tiempo de 30 horas. La reacción ha concluido una vez efectuada la adición, y proporciona una dispersión con un contenido en plata de un 10,0 % en peso. El tamaño de partícula y la distribución se determinan por medio de un espectro Uvvis (Figura 1). En resultado se obtiene una dispersión de nanoplata al 10 por ciento con un tamaño de partículas de nanoplata de 1-30 nm.

Ejemplo 4:

10 *Formulación de nanoplata con glucosa, hidróxido sódico, Tagat L2™ y Tween20™*

15 Se disponen 7000 de nitrato de plata, 2360 g de Tagat L2™, 1160 g de Tween20™ y 3708 g de glucosa en 25243 g de agua desionizada. La disolución se agita durante 3 horas. Después se añaden gota a gota continuamente 5000 g de disolución de hidróxido sódico (760 g de NaOH) durante un intervalo de tiempo de 30 horas. La reacción ha concluido una vez efectuada la adición, y proporciona una dispersión con un contenido en plata de un 10,0 % en peso. El tamaño de partícula y la distribución se determinan por medio de un espectro Uvvis (Figura 1). En resultado se obtiene una dispersión de nanoplata al 10 por ciento con un tamaño de partículas de nanoplata de 1-30 nm.

Ejemplo 5:

Formulierung de nanocobre con hidrato de hidrazina, amoniaco, Tagat TO V™ y Tween20™

20 Se disponen 10000 g de nitrato de cobre (II), 1760 g de Tagat TO V™, 1760 g de Tween20™ y 1090 g de hidrato de hidrazina en 14260 g de agua desionizada. La disolución se agita continuamente durante un intervalo de tiempo de 24 horas. La reacción ha concluido una vez efectuada la adición, y proporciona una dispersión con un contenido en cobre de un 10,0 % en peso.

Ejemplo 6:

25 *Elaboración ulterior de la dispersión del Ejemplo 1 para la producción de una formulación líquida, anhidra y exenta de sales, con nanopartículas de plata*

30 La dispersión acuosa obtenida en el Ejemplo 1, que contiene nanopartículas de plata, está impurificada con el producto secundario nitrato amónico. Las nanopartículas de plata presentan tamaños de partícula de 1-20 nm y están estabilizadas químicamente. El contenido en plata asciende a un 25 % en peso. El contenido en agua asciende a 366 g y el contenido en nitrato amónico asciende a 185 g. De esta dispersión se añaden 1000 g a un vaso de precipitados y se calienta a 45°C bajo agitación. La separación de la dispersión en dos fases se induce mediante adición de 78 g de nitrato potásico. Una vez efectuada la adición y la disolución completa de nitrato potásico se retira la calefacción y se desconecta el agitador. La separación de las fases se puede observar tras refrigeración. La fase 1 superior, clara, acuosa, se decanta completamente. La fase 2 remanente posee un color marrón oscuro con propiedades de fluidez tipo sirope y un peso de 449 g. La dispersión estable está ahora preparada para la incorporación en cualquier disolvente orgánico, en especial metacrilato de metilo.

35 Un análisis de la fase acuosa 1 proporciona un contenido en sales de 263 g y un contenido en agua de 366 g.

El análisis de la fase 2 que contiene plata proporciona los siguientes datos:

- 40 a) el análisis del contenido en plata total mediante calcinación a 800°C proporciona 250 g de plata. Respecto a la formulación total, esto corresponde a un contenido en plata de un 56 % en peso.
- b) El análisis de la distribución de tamaños de partícula de la plata obtenida se refleja en la Figura 1. La determinación se efectúa mediante medición del espectro de absorción Uvvis en el intervalo de longitudes de onda de 700 nm-350 nm. El máximo de pico en 415 nm corresponde a un tamaño de partícula de 10 nm. La semianchura de pico de un máximo de 80 nm es una medida de la distribución limitada de tamaños de partícula. La correlación con los análisis al SEM (microscopio electrónico de rastreo) y al TEM (microscopio electrónico de transmisión), como se representan en la Figura 2 y en la Figura 3, permite el dato de distribución de tamaños de partícula de D 100 < 20 nm (100 % de diámetros de partícula son menores que 20 nm).

Ejemplo 7:

Elaboración ulterior de la dispersión del Ejemplo 1 para la producción de una formulación líquida, anhidra y exenta de sales, con nanopartículas de plata

5 La dispersión acuosa obtenida en el Ejemplo 1, que contiene nanopartículas de plata, está impurificada con el producto secundario nitrato amónico. Las nanopartículas de plata presentan tamaños de partícula de 1-20 nm y están estabilizadas químicamente. El contenido en plata asciende a un 10 % en peso. El contenido en agua asciende a 746 g y el contenido en nitrato amónico asciende a 74 g. La separación de la dispersión en dos fases se induce mediante adición de 202 g de nitrato potásico. Una vez efectuada la adición y la disolución completa de nitrato potásico se retira la calefacción y se desconecta el agitador. La separación de las fases se puede observar tras refrigeración. La fase 1 superior, clara, acuosa, se decanta completamente. La fase 2 remanente posee un color marrón oscuro con propiedades de fluidez tipo sirope y un peso de 180 g. La dispersión estable está ahora preparada para la incorporación en cualquier disolvente orgánico, en especial metacrilato de metilo.

Un análisis de la fase acuosa 1 proporciona un contenido en sales de 276 g y un contenido en agua de 746 g.

El análisis de la fase 2 que contiene plata proporciona los siguientes datos:

- 15 a) el análisis del contenido en plata total mediante calcinación a 800°C proporciona 100 g de plata. Respecto a la formulación total, esto corresponde a un contenido en plata de un 55 % en peso.
- b) El análisis de la distribución de tamaños de partícula de la plata obtenida se refleja en la Figura 1. La determinación se efectúa mediante medición del espectro de absorción Uvvis en el intervalo de longitudes de onda de 700 nm-350 nm. El máximo de pico en 415 nm corresponde a un tamaño de partícula de 10 nm.
- 20 La semianchura de pico de un máximo de 80 nm es una medida de la distribución limitada de tamaños de partícula. La correlación con los análisis al SEM (microscopio electrónico de rastreo) y al TEM (microscopio electrónico de transmisión), como se representan en la Figura 2 y en la Figura 3, permite el dato de distribución de tamaños de partícula de $D_{100} < 20$ nm (100 % de diámetros de partícula son menores que 20 nm).

25 Ejemplo 8:

Empleo de la formulación según la invención para el tratamiento superficial de madera

La dispersión del Ejemplo 1 según la invención se incorpora en aceite de linaza comercial en una concentración de 100 mg/kg (referida al contenido en plata en el producto acabado), como se sabe por el estado de la técnica. Se obtiene una dispersión estable de nanopartículas, que es apropiada para el tratamiento superficial de madera.

30 La madera acabada con el aceite para madera añadido es resistente frente a una mayoría de productos químicos y agua. Además, las superficies de madera están protegidas frente a la colonización a través de microorganismos, es decir, los microbios aplicados sobre las superficies descritas mueren más rápidamente en comparación con superficies con aceite de madera no provisto de aditivos.

Ejemplo 9:

35 *Empleo de la formulación según la invención para el fomento del crecimiento de plantas*

La dispersión del Ejemplo 1 se distribuye en agua en una concentración preferentemente de 1-100 pg/kg (referida al contenido en plata en el producto acabado). Se obtiene una dispersión estable de nanopartículas, que se puede emplear para el fomento del crecimiento en plantas.

40 La acción de la dispersión acuosa de nanoplatina sobre el crecimiento vegetal se analizó por medio de un ensayo de cultivo de algas con *Scenedesmus sp.* Los resultados del ensayo se reflejan en la Figura 5. En la Figura 5 se representa el tiempo de ensayo una vez efectuada la adición de nanoplatina en la abscisa. En la ordenada se representa la densidad óptica (OD) del cultivo proporcional a la concentración de biomasa (concentración de algas) a 510 nm de longitud de onda. Se analizaron cultivos sin adición de nanoplatina (□: 0 ppb de nAg) y cultivos con diferentes contenidos en nanoplatina (◇: 1 ppb, ●: 10 ppb, ▲: 100 ppb und ■: 1000 ppb) respecto al crecimiento de algas.

45

Como se puede extraer de la figura 5, las algas sin adición de nanoplata crecen exponencialmente en las primeras 42 horas de cultivo hasta una OD de aproximadamente 2,5. Después se detiene el crecimiento. La OD del cultivo no provisto de aditivos se estanca en aproximadamente 3. La curva de crecimiento del cultivo provisto de 1 µg/kg de nanoplata muestra un desarrollo al cultivo no provisto de aditivos las primeras 42 horas de ensayo. Mientras que el crecimiento del cultivo no provisto de aditivos se detiene prácticamente entre 42 horas y el final del ensayo en 75 horas, los cultivos provistos de 1 µg/g de nanoplata prosiguen su crecimiento de manera descontrolada también en este intervalo de tiempo, y obtienen un valor final de OD de 4,7.

Los cultivos de algas provistos de 10 µg/kg, o bien 100 µg/kg de aditivos, muestran un crecimiento de algas claramente elevado ya después de 25 horas en comparación con el cultivo no provisto de aditivos. En el mejor de los casos, las algas crecen en el caso de una adición de nanoplata de 10 ppm. El valor final alcanzado después de 75 horas de tiempo de ensayo se sitúa en una OD de 5,4. De este modo, en este experimento se puede identificar un aumento de crecimiento de un 80 % frente a un cultivo de algas no provisto de aditivos tras 75 horas de tiempo de cultivo mediante una adición de nanoplata de 10 µg/kg a *Scenedesmus sp.* En el caso de una adición de 1000 µg/kg al cultivo, la plata ejerce una acción tóxica sobre las algas. Las algas añadidas al comienzo del experimento mueren rápidamente.

Ejemplo 10:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de superficies antimicrobianas

La dispersión del Ejemplo 1 se reviste en una concentración preferentemente de 5-50 g/kg de plata por medio de oxidación electrolítica de plasma sobre superficies metálicas, como por ejemplo titanio. Se obtienen superficies con fuerte acción antimicrobiana (valor de R > 3).

Ejemplo 11:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de revestimientos para laminados de material no tejido/película

La dispersión de nanoplata del ejemplo se incorpora a una dispersión de polímero fluorado comercial, destinada al revestimiento de láminas en una concentración de 150 mg/kg (referida al contenido en plata en el revestimiento), como se sabe por el estado de la técnica. Se obtiene una dispersión estable, ligeramente teñida de amarillo, de partículas de nanoplata y partículas de polímero fluorado. Este revestimiento se aplica con rasqueta sobre un laminado de material no tejido/película y se seca/fija/reticula térmicamente.

En la Figura 6 se representa una imagen de TEM del revestimiento con nanoplata. Las partículas de nanoplata, típicamente de 20 nm de tamaño (puntos negros en la imagen de TEM), no están agregadas y están distribuidas muy uniformemente en el revestimiento polimérico.

En la Figura 7 se representa la cinética de destrucción de bacterias (*E.coli.*), que se aplicaron sobre el laminado de material no tejido/película revestido. Ya después de 3,5 horas se han destruido un 90 % de los gérmenes aplicados.

En la Tabla 1 se representa el resultado de un ensayo microbiológico según la norma JIS 2801 para el laminado de material no tejido/película. En el ensayo se aplican respectivamente 2×10^5 bacterias sobre el laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata, sobre un laminado de material no tejido/película no revestido y sobre una superficie de poliestireno estándar. Tras un tiempo de cultivo de 18 horas se determina el número de gérmenes vivos. En resumen se puede afirmar que el número de gérmenes en el laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata se reduce en un 99,8 % en comparación con el patrón poliestireno, mientras que el laminado de material no tejido/película no revestido no presenta ningún tipo de reducción de gérmenes dentro de la amplitud de oscilación biológica. De este modo, el laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata se considera altamente eficaz como antimicrobiano.

En la Tabla 2 se indica el resultado de la determinación de la actividad antimicótica del laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata. En resumen se puede verificar que el laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata muestra una actividad significativa contra los 5 hongos sometidos a ensayo.

Tabla 1: ensayo microbiológico según la norma JIS 2801 para laminado de material no tejido/película revestido con 150 ppm

ES 2 690 695 T3

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	2,1x10 ⁵		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Patrón interno (poliestireno)	2,8x10 ⁶		1,12
Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% reducción ¹ de	Valor de R
Laminado de material no tejido/película con revestimiento de nanoplata	5,1x10 ³	99,8%	2,74
Laminado de material no tejido/película sin revestimiento de nanoplata	1,8x10 ⁶	35,6%	0,19
2. Método: -	JIS Japanese Industrial Standard JIS Z 2801:2000		
	Antimicrobial products - Test for antimicrobial activity and efficacy.		
	- Plate Count Method -		
Bacterias de ensayo:	<i>Escherichia Coli</i> K12		
Modificación:	Tamaño de muestra: 25 mm x 25 mm		
	Cálculo: solo valor de R		
	Preincubación C: LB Broth		
	Preincubación D: LB Broth		
	Medio de inoculación: 1/500 verd. LB Broth (+ 0,13 % Tween 80)		
	Incubación: 37°C		
	Preparación de muestras: Esterilizadas con UVC		

ES 2 690 695 T3

1) % de reducción y valor de R referido al patrón interno

Silber in der Beschichtung.

Tabla 2: determinación de la actividad antimicótica para laminado de material no tejido/película revestido con nanoplata con 150 ppm de plata en el revestimiento.

1. Resultado de ensayo		
Control	Crecimiento fúngico	Cat.
Control de crecimiento	Fuerte	6
Control, esterilidad	No	
Proben	Actividad antimicótica	cat.
Algodón (Patrón interno)	No	6
Laminado de material no tejido-película con revestimiento	Nanoplata-considerable	3
2. Método de ensayo	SN 195921 - Textile Fabric - Determination of the Antimycotic Activity - modified	
Cepas de ensayo:	DSM 40464 - <i>Streptomyces abikoensis</i>	
	DSM 9122 - <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>	
	DSM 62413 - <i>Fusarium solani</i>	
	DSM 10640 - <i>Penicillium funiculosum</i>	
	DSM 2404 - <i>Aureobasidium pullulans</i>	
Modificación:	Tamaño de muestra: 30 mm Ø	
	Preincubación: Potato Dextrose Agar	
	Medio de suspensión: Potato Dextrose Bouillon	

2. Método de ensayo	SN 195921 - Textile Fabric - Determination of the Antimycotic Activity - modified
	Inoculación de muestras: pulverización
	Incubación: 25°C, cámara húmeda
	Tiempo de incubación: 40 días
	Esterilización de muestras: UVC

Ejemplo 12:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de revestimientos para materiales decorativos textiles

- 5 La dispersión de nanoplatina del Ejemplo 1 se incorpora en concentraciones de 100 mg/kg y 200 mg/kg (referidas al contenido en plata en el revestimiento) con los agentes del estado de la técnica en una dispersión de polímero fluorado comercial, destinada al revestimiento de materiales textiles. Se obtiene una dispersión estable, ligeramente teñida de amarillo, de partículas de nanoplatina y partículas de polímero fluorado. Este revestimiento se aplica sobre un material decorativo textil y se seca/fija/reticula térmicamente.
- 10 En la Tabla 3 se representan los resultados de ensayos microbiológicos en materiales textiles decorativos para felpudos con 2 diferentes revestimientos hidrófobos acuosos, y respectivamente dos dosificaciones de nanoplatina según la norma JIS 1902. Los revestimientos hidrófobos acuosos AG4 y AG8 son revestimientos de polímero fluorado comerciales. En el caso del revestimiento AG4, por medio de una adición de nanoplatina de 100 mg/kg, o bien 200 mg/kg, se observa respectivamente una fuerte reducción de gérmenes frente a un material textil no tratado.
- 15 En el caso del revestimiento AG8, la adición de nanoplatina de 100 mg/kg no es suficiente para impedir el crecimiento de gérmenes. Por el contrario, una adición de 200 mg/kg ocasiona una fuerte reducción de gérmenes frente a un material textil no tratado.

Tabla 3: ensayos microbiológicos según la norma JIS 1902 en materiales textiles decorativos para felpudos con 2 diferentes revestimientos hidrófobos acuosos, y respectivamente dos dosificaciones de plata.

20

ES 2 690 695 T3

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	1,8x10 ^b		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Faser A0 (ensayo en blanco)	1,5x10 ^f		1,92
Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción 1	Valor de R
Control: 080116-xhf01 Mesh fabric (Rita), DTY	160/200F < 1,0x10 ²	99,9993%	5,18
Revestimiento de material decorativo para felpudosAG4 100 ppm	1,4x10 ⁴	99,9%	3,03
Revestimiento de material decorativo para felpudosAG4 200 ppm	2,4x10 ⁵	98,4%	1,79
Revestimiento de material decorativo para felpudosAG8 100 ppm	4,6x10 ⁷	no	-0,49
Revestimiento de material decorativo para felpudosAG8 200 ppm	7,8x10 ³	99,9%	3,29
2. Método de ensayo:	JIS Japanese Industrial Standard JIS L 1902:2002 "Testing for antibacterial activity and efficacy on textile products".		
	- Plate Count Method -		
Cepa de ensayo:	<i>Escherichia Coli</i> K12		
Modificación:	Pesada: 0,4 g		
	Cálculo: solo valor de R		

ES 2 690 695 T3

Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción 1	Valor de R
	Preincubación C: LB Broth		
	Preincubación D: LB Broth		
	Medio de inoculación: Phosphate Buffered Saline mit 0,05% Tween 80		
	Incubación: 37°C		
1)% de reducción and Valor de R referido al ensayo en blanco			

Ejemplo 13:

Empleo de la formulación según la invención en esmaltes y pegamentos

- 5 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se incorpora en una concentración de 270 mg/kg (referida al contenido en plata en el producto acabado), como se sabe por el estado de la técnica, en esmaltes comerciales apropiados para el esmaltado de madera (en especial para el sellado de escaleras y parquet). Se obtienen dispersiones estables con partículas de nanoplata libres.

- 10 En la Tabla 4 se indican los resultados de ensayos microbiológicos en esmaltes a base de agua y disolvente, respectivamente con 270 ppm de nanoplata. En ambos esmaltes, una adición de 270 mg/kg de nanoplata provoca una fuerte reducción de gérmenes en comparación con la superficie estándar.

Tabla 4: Ensayos microbiológicos según la norma JIS 2801 en esmaltes a base de agua y disolvente, respectivamente con 270 ppm de nanoplata (para el sellado de escaleras y parquet).

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	2,1x10 ⁵		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Patrón interno (poliestireno)	2,2x10 ⁵		0,02
Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción 1	Valor de R
Esmalte, basado en agua con 270 ppm de Ag	1,0x10 ²	99,95%	3,35

ES 2 690 695 T3

Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción ¹	Valor de R
Esmalte, basado en disolvente con 270 ppm de Ag	1,0x10 ²	99,95%	3,35
2. Método de ensayo:	JIS Japanese Industrial Standard JIS Z 2801:2000		
	Antimicrobial products - Test for antimicrobial activity and efficacy.		
	- Plate Count Method -		
Cepa de ensayo:	<i>Escherichia Coli</i> K12		
Modificación:	Tamaño de muestra: 25 mm x 25 mm		
	Cálculo: solo valor de R		
	Preincubación C: LB Broth		
	Preincubación D: LB Broth		
	Medio de inoculación: 1/500 verd. LB Broth (+ 0,13 % Tween 80)		
	Incubación: 37°C		
	Preparación de muestras: Esterilizadas con UVC		
1) % de reducción y valor de R referido al patrón interno			

Ejemplo 14:

Empleo de la formulación según la invención en siliconas

5 La dispersión de nanoplata del Ej. 1 se incorpora en concentraciones típicas de 100 mg/kg a 1000 mg/kg (referidas al contenido en plata en el producto acabado), en siliconas comerciales, como se sabe por el estado de la técnica. Se obtienen dispersiones estables con partículas de nanoplata libres.

10 En la Tabla 5 se indican los resultados de ensayos microbiológicos en siliconas de 2 componentes con diferentes contenidos en nanoplata según la norma JIS 2802. Ya una adición de 200 mg/kg de nanoplata ocasiona una fuerte reducción de gérmenes de un 97,5 % en comparación con la superficie estándar. A partir de 500 mg/kg de nanoplata se alcanza una fuerte reducción de gérmenes de un 99,9 %.

ES 2 690 695 T3

Tabla 5: Ensayos microbiológicos según la norma JIS 2801 en siliconas de 2 componentes con diferentes contenidos en nanoplatea

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	$1,0 \times 10^5$		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Patrón interno (poliestireno)	$1,4 \times 10^5$		0,02
Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción ¹	Valor de R
Silicona con 200 ppm de Ag	$3,5 \times 10^3$	97,5%	1,6
Silicona con 500 ppm de Ag	$<1,0 \times 10^2$	99,9	3,1
Silicona con 1000 ppm de Ag	$<1,0 \times 10^2$	99,9%	3,1
2. Método de ensayo:	JIS Japanese Industrial Standard JIS Z 2801:2000		
	Antimicrobial products - Test for antimicrobial activity and efficacy.		
	- Plate Count Method -		
Cepa de ensayo:	<i>Escherichia Coli</i> K12		
Modificación:	Tamaño de muestra: 25 mm x 25 mm		
	Cálculo: solo valor de R		
	Preincubación C: LB Broth		
	Preincubación D: LB Broth		
	Medio de inoculación: 1/500 verd. LB Broth (+0,13 % Tween 80)		
	Incubación: 37°C		

Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción ¹	Valor de R
Preparación de muestras: Esterilizadas con UVC			
1)% de reducción y valor de R referido al patrón interno			

Ejemplo 15:

Empleo de la formulación según la invención en láminas de polipropileno

5 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se incorpora en concentraciones típicas de 100 mg/kg a 5000 mg/kg (referidas al contenido en plata en la capa acabada) en una capa de una lámina de polipropileno multicapa por medio de extrusión. Se distribuyen láminas con una capa de aproximadamente 5 µm de grosor, predominantemente partículas de nanoplata aisladas.

10 En la Tabla 6 se indican los resultados de ensayos microbiológicos en una lámina de polipropileno multicapa con diversos contenidos en nanoplata según la norma JIS 2801. La adición con 2100 mg/kg, o bien 3200 mg/kg de nanoplata ocasiona en cada caso una fuerte reducción de gérmenes de aproximadamente un 99 % en comparación con la superficie estándar.

Tabla 6: ensayos microbiológicos en una lámina de polipropileno multicapa.

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	1,7x10 ⁵		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Patrón interno	(Polystyrol) 5,1x10 ⁹		0,5
Determinación doble de muestras independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción ¹	Valor de R
Control, antibacteriano	<1,0x10 ²	>99,98 %	> 3,7
Lámina con 2100 ppm de Ag en el lado interno	5,8x10 ³	98,87 %	1,9
Lámina con 3200 ppm de Ag en el lado interno	6,9x10 ³	98,66 %	1,9
1)% de reducción y valor de R referido al patrón interno			
2. Método de ensayo:	JIS Japanese Industrial Standard JIS Z 2801:2000		

ES 2 690 695 T3

	Antimicrobial products - Test for antimicrobial activity and efficacy.
	- Plate Count Method -
Cepa de ensayo:	<i>Escherichia Coli K12</i>
Modificación:	Tamaño de muestra:30 mm x 40 mm
	Cálculo: solo valor de R
	Preincubación: LB-Medium
	Medio de inoculación:1/500 verd. LB Broth (+0,13 % Tween 80)
	Incubación: 37°C
	Preparación de muestras: no

Ejemplo 16:

Empleo de la formulación según la invención en depósitos de baño de polipropileno

5 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se incorpora en una concentración de 6500 mg/ (referida al contenido en plata) en polipropileno por medio de extrusión. En este caso se obtiene una mezcla básica con partículas de nanoplata que se presentan predominantemente aisladas entre sí. La mezcla básica de nanoplata se incorpora en concentraciones típicas de 100 mg/kg a 5000 mg/kg (referidas al contenido en plata en el polímero acabado) en los depósitos de baño de polipropileno. Los depósitos de baño están destinados al alojamiento y almacenaje intermedio de disolución alcalina de lavado utilizadas, o bien disoluciones de lavado de procesos de lavado de vajilla o materiales textiles. La adición de nanoplata impedirá la colonización del polímero a través de gérmenes.

10 En la Tabla 7 se indican los resultados de ensayos microbiológicos en depósitos de baño de polipropileno según la norma JIS 2801 con diversos contenidos en nanoplata. La adición con 520 mg/kg, o bien 1000 mg/kg, o bien 2000 mg/kg de nanoplata ocasiona una fuerte reducción de gérmenes de más de un 99,99 % en comparación con la superficie estándar.

15 Tabla 7: ensayos microbiológicos en depósitos de baño de polipropileno según la norma JIS 2801

1. Resultado de ensayo			
Después de 0 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		
Inóculo	3,6x10 ⁵		
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]		Valor de F
Patrón interno (poliestireno)	1,1x10 ⁶		0,5

ES 2 690 695 T3

Determinaciones dobles paralelas independientes			
Después de 18 h	Número de bacterias valor medio [cfu]	% de reducción ¹	Valor de R
Control, antibacteriano	<1,0x10 ²	>99,99 %	> 4,0
Determinación triple de muestras independientes			
Depósito de baño con 520 ppm de Ag	<1,0x10 ²	>99,99 %	> 4,0
Depósito de baño con 1000 ppm de Ag	<1,0x10 ²	>99,99 %	> 4,0
Depósito de baño con 2000 ppm de Ag	<1,0x10 ²	>99,99 %	> 4,0
2. Método de ensayo:	JIS Japanese Industrial Standard JIS Z 2801:2000		
	Antimicrobial products - Test for antimicrobial activity and efficacy.		
	- Plate Count Method -		
Cepa de ensayo:	<i>Escherichia Coli K12</i>		
Modificación:	Tamaño de muestra: 30 mm x 40 mm		
	Cálculo: solo valor de R		
	Preincubación: LB-Medium		
	Medio de inoculación: 1/500 verd. LB Broth (+0,13 % Tween 80)		
	Incubación: 37°C		
	Preparación de muestras: no		
1)% de reducción y valor de R referido al patrón interno			

Ejemplo 17:

Empleo de la formulación según la invención en compuestos de madera plástica (WPC)

La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se mezcla en la extrusión de PVC y polvo de madera en una concentración de 50 mg/kg a 1000 mg/kg. Se obtienen materiales de WPC resistentes a la exposición a la intemperie y a la descomposición.

Ejemplo 18:

5 *Empleo de la formulación según la invención en cuerpos moldeados de poliolefina*

10 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se mezcla con gránulos poliméricos de poliolefinas (PE, o bien PP) con ayuda de aceite blanco, de modo que se obtiene una concentración de plata de 50 mg/kg a 500 mg/kg en la mezcla acabada. La mezcla se comprime en una prensa para dar cuerpos moldeados (por ejemplo tablas de corte, filtros, aplicadores cosméticos) y se reelabora mecánicamente. Las tablas de corte resultantes poseen una actividad antimicrobiana con un valor de R entre 1 y 4, según contenido en plata.

Ejemplo 19:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de materiales textiles revestidos con plastisol de PVC

15 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se incorpora en plastisol de PVC en concentraciones típicas de 400 mg/kg (referidas al contenido en plata en el polímero acabado). El plastisol se emplea para el revestimiento de tejidos de punto textiles. Se producen esteras que se pueden emplear, a modo de ejemplo, como revestimiento para suelos en espacios húmedos, como estera de gimnasia, como estera antideslizante para alfombras, o también como bandejas para vajilla. La adición de nanoplata impedirá la colonización del polímero a través de microorganismos. En la Tabla 8 se indican los resultados de ensayos microbiológicos en depósitos de baño de polipropileno con una adición de 20 400 mg/kg de nanoplata. La adición con 400 mg/kg de nanoplata provoca una actividad antimicótica significativa contra los 5 hongos sometidos a ensayo.

Tabla 8: ensayo de actividad antimicótica de plastisol de PVC con un contenido en plata de 400 ppm.

1. Resultado de ensayo		
Control	Crecimiento fúngico	Cat.
Algodón (patrón)	Interno) fuerte	6
Control de crecimiento	fuerte	6
Control, esterilidad	no	
Muestra	Actividad antimicótica	Cat.
Plastisol de PVC lavado	considerable	5
Plastisol de PVC no tratado, 15x mit 400 ppm de Ag, lavado 15 veces	no	3
2. Método de ensayo	SN 195921 - Textile Fabric - Determination of the Antimycotic Activity - modified	
Cepas de ensayo:	DSM 40464 - <i>Streptomyces abikoensis</i>	

2. Método de ensayo	SN 195921 - Textile Fabric - Determination of the Antimycotic Activity - modified
	DSM 9122 - <i>Scopulariopsis brevicaulis</i>
	DSM 62413 - <i>Fusarium solani</i>
	DSM 10640 - <i>Penicillium funiculosum</i>
	DSM 2404 - <i>Aureobasidium pullulans</i>
Modificación:	Tamaño de muestra: 30 mm Ø
	Preincubación: Potato Dextrose Agar
	Medio de suspensión: Potato Dextrose Bouillon
	Inoculación de muestras: pulverización
	Incubación: 25°C
	Tiempo de incubación: 41 días
	Esterilización de muestras: UVC

Ejemplo 20:

Empleo de la formulación según la invención en cemento óseo de PMMA

5 La dispersión de nanoplata del Ejemplo 1 se incorpora en cemento óseo de PMMA comercial en concentraciones típicas de 100 mg/kg a 5000 mg/kg (referido al contenido en plata en el producto acabado) con los agentes del estado de la técnica. La incorporación se puede efectuar en el polvo de PMMA anhidro o en el monómero de MMA líquido. Tras el endurecimiento se obtienen cementos óseos con una distribución homogénea de partículas de nanoplata predominantemente aisladas.

10 En la Tabla 9 se indican los resultados de diversos ensayos de elución. De este modo, de la Tabla 9 se puede extraer que un cuerpo de ensayo de cemento óseo dotado de 2149 mg/kg, en el caso de una elución con 10 ml de SimulatedBodyFluid (SBF) a una temperatura de elución de 37°C, pierde en la disolución 4 ng de plata por mm² de superficie en el intervalo de 12 días. De la línea siguiente de la tabla 9 se puede extraer que un ligero aumento del contenido en nanoplata en el cuerpo de ensayo a 2500 mg/kg y una reducción del tiempo de elución a 5 días no ocasiona una modificación significativa de la cantidad de plata eluida. En un ensayo de envejecimiento se eluyó una cantidad de 13 ng/mm² por medio de ebullición del cuerpo de ensayo en SBF. En el caso de renovación diaria del líquido de elución se ajusta un equilibrio de 1,2 ng/mm² y día.

Tabla 9: cemento óseo de acrilato (PMMA) con 2500 ppm de Ag.

	Contenido en nAg en el cuerpo de ensayo	Volumen de elución	Tra. de elución	Tiempo de elución	Cantidad de plata eluída
Cinética de liberación	2149 ppm	10 mL SBFm	37 °C	12 d	4 ng/mm ² (0,4 ng/g mm ²)
Variación de los contenidos en plata	2500 ppm	10 mL SBFm	37 °C	5 d	4 ng/mm ² (0,4 ng/g*mm ²)

Ejemplo 21:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de revestimientos de PMMA

5 La dispersión de nanoplatina del Ejemplo 1 se incorpora en preparados de PMMA comerciales en concentraciones típicas de 100 mg/kg a 5000 mg/kg (referidas al contenido en plata en el producto acabado), como se sabe por el estado de la técnica. La incorporación se puede efectuar en el polvo de PMMA anhidro o en el monómero de MMA líquido. Los preparados mezclados se emplean para el revestimiento de productos predominantemente médicos. Tras el endurecimiento se obtienen revestimientos de PMMA con una distribución homogénea de partículas de nanoplatina predominantemente aisladas.

10 Ejemplo 22:

Empleo de la formulación según la invención para la producción de fibras sintéticas

15 La dispersión de nanoplatina del Ejemplo 1 se incorpora en termoplásticos comerciales, como por ejemplo polipropileno, poliéster, poliamida, en concentraciones típicas de 1000 mg/kg a 20000 mg/kg (referidas al contenido en plata) por medio de extrusión. En este caso se obtienen mezclas básicas con partículas de nanoplatina predominantemente aisladas entre sí.

La Figura 8 muestra, a modo de ejemplo, la imagen de TEM de una mezcla básica de poliéster con 6500 mg/kg de plata. Los puntos oscuros en la Figura 8 muestran la distribución homogénea y la baja aglomeración de las partículas de nanoplatina en el poliéster.

20 Las mezclas básicas se diluyen correspondientemente al estado de la técnica para la producción de fibras sintéticas, por ejemplo de polipropileno, poliéster o poliamida.

La Figura 9 muestra varias hebras de microfibras de PET/PA con 200 mg/kg de nanoplatina. En la Figura 9 se pueden identificar claramente las partículas de nanoplatina aisladas (puntos claros) en los hilos segmentados. Los contenidos en plata típicos para efectos antimicrobianos se sitúan en el intervalo de 100 mg/kg a 300 mg/kg.

25 Además de microfibras, también se producen fibras monofilamento y de dos componentes para prendas de vestir, rellenos de camas, paños y materiales textiles técnicos, así como materiales no tejidos. Las fibras sintéticas que contienen plata se pueden emplear también en forma de fibras cortadas para el acabado de otras fibras (también fibras naturales, como por ejemplo algodón). Los contenidos en plata empleados se sitúan a un nivel más elevado en comparación con el acabado directo de fibras sintéticas correspondientemente a la dilución.

30 La Figura 10 muestra el comportamiento de elución (▲) y la actividad antimicrobiana (■) de diversas microfibras de poliéster. El contenido en plata de las diversas fibras se sitúa en el intervalo de 150 mg/kg a 195 mg/kg. Las fibras se eluyeron respectivamente en agua durante 3 h. El contenido en plata eluido se sitúa en el intervalo de 120 pg/kg a 200 pg/kg de agua, la inhibición antimicrobiana se sitúa respectivamente por encima de un 96 %. En la Tabla 10 se representan los resultados de ensayos antimicrobianos según la norma JIS 1902 de estas 5 microfibras.

Ejemplo 23:

35 Producción de una dispersión estable de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo

5 Para la producción de una formulación de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo se emplea el producto del Ejemplo 6 o del Ejemplo 7. A tal efecto se disponen 990 g de metacrilato de metilo (Merck, para síntesis) en un vaso de precipitados de 2 L, y se agitan a temperatura ambiente en el agitador magnético. Con una pipeta se añade 1 g de agente humectante (Evonic, Tego dispers 655). Tras adición de 9,3 g de producto del Ejemplo 6, el color de la disolución cambia a marrón anaranjado. Mediante giro del vaso se puede generar una película delgada en la pared de vidrio, que es de color amarillo claro, transparente, y no contienen partículas visibles. Se obtienen 1000 g de una dispersión con un contenido en plata de 5115 mg/kg. Distribución y tamaño de partículas corresponden a la representación en las Figuras 2 y 3.

Ejemplo 24:

10 *Producción de una dispersión estable de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo*

15 Para la producción de una formulación de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo se emplea el producto del Ejemplo 6 o del Ejemplo 7. A tal efecto se disponen 980 g de metacrilato de metilo (Merck, para síntesis) en un vaso de precipitados de 2 L, y se agitan a temperatura ambiente en el agitador magnético. Con una pipeta se añaden 2 g de agente humectante (Evonic, Tego dispers 655). Tras adición de 18,2 g de producto del Ejemplo 6, el color de la disolución cambia a marrón anaranjado. Mediante giro del vaso se puede generar una película delgada en la pared de vidrio, que es de color amarillo claro, transparente, y no contienen partículas visibles. Se obtienen 1000 g de una dispersión con un contenido en plata de 10010 mg/kg. Distribución y tamaño de partículas corresponden a la representación en las Figuras 2 y 3.

Ejemplo 25:

20 *Producción de una dispersión estable de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo*

25 Para la producción de una formulación de nanopartículas de plata en metacrilato de metilo se emplea el producto del Ejemplo 6 o del Ejemplo 7. A tal efecto se disponen 897 g de metacrilato de metilo (Merck, para síntesis) en un vaso de precipitados de 2 L, y se agitan a temperatura ambiente en el agitador magnético. Con una pipeta se añaden 10 g de agente humectante (Evonic, Tego dispers 655). Tras adición de 92,7 g de producto del Ejemplo 6, el color de la disolución cambia a marrón anaranjado. Mediante giro del vaso se puede generar una película delgada en la pared de vidrio, que es de color amarillo claro, transparente, y no contienen partículas visibles. Se obtienen 1000 g de una dispersión con un contenido en plata de 50985 mg/kg. Distribución y tamaño de partículas corresponden a la representación en las Figuras 2 y 3.

Ejemplo 26:

30 *Producción de un material soporte antibacteriano a base de PMMA*

35 El producto del ejemplo 1 se incorpora en un polímero en perlas de PMMA en una concentración de 100 mg/kg a 10.000 mg/kg, referido respectivamente al producto acabado. La incorporación se efectúa preferentemente en el polvo de PMMA anhidro. Por lo demás, el polvo de PMMA puede contener aún una sustancia eficaz desde el punto de vista farmacéutico, como gentamicina, así como otros aditivos, como por ejemplo óxido de circonio como agente de contraste de rayos X.

A partir del polvo de PMMA se producen bolas con eficacia antimicrobiana en el procedimiento de moldeo por inyección, a modo de ejemplo con un diámetro entre 5 y 10 mm y un peso de 100 a 300 mg. Esto es posible sin más debido a la resistencia térmica de la dispersión de nanoplatina hasta 240°C. Una bola de 200 mg puede contener, a modo de ejemplo, 4,5 g de gentamicina y 20 mg de óxido de circonio.

40 Las bolas se pueden anclar a un alambre quirúrgico multifilar.

REIVINDICACIONES

1.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata, en especial para la producción de cemento óseo o de un agente de revestimiento para implantes o instrumentos médicos o de un material soporte antibacteriano, que comprende los pasos

- 5 - puesta a disposición de una sal de plata,
- puesta a disposición de al menos un estabilizador,
- puesta a disposición de un agente reductor,
- puesta a disposición de un disolvente orgánico polimerizable,
- producción de una disolución de sal de plata, estabilizador y agente reductor, que contiene agua,
- 10 - adición de una base a la disolución,
- adición de una sal inorgánica,

precipitando con la adición de la base nanopartículas de plata, que se dispersan, hidratándose el agua remanente en la disolución a través de la sal inorgánica y formándose una fase acuosa, mientras que las nanopartículas de plata permanecen predominantemente en el disolvente orgánico polimerizable debido al estabilizador añadido,

- 15 - separación de la fase acuosa que se forma tras adición de la sal inorgánica, de la mezcla que comprende nanopartículas de plata y estabilizadores, de modo que queda un disolvente orgánico con nanopartículas de plata.

2.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata según la reivindicación anterior, caracterizado por que se añade al menos un aditivo humectante y dispersante a la mezcla que comprende nanopartículas de plata y estabilizadores.

3.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que el estabilizador, al menos uno, se selecciona a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno, y sus mezclas.

4.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que se emplea un acrilato, en especial metacrilato de metilo, como disolvente orgánico polimerizable.

5.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la adición de la base se efectúa continuamente, en especial durante un intervalo de tiempo de 5 a 48 h, de tal manera que el valor de pH de la formulación se sitúa entre 0 y 6.

6.- Procedimiento para la producción de una dispersión que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes, caracterizado por que la fase acuosa se separa de la mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata y estabilizadores, mediante decantación.

7.- Procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, reaccionando el agente reductor con los iones de plata de la sal de plata bajo formación de plata elemental y productos de reacción, por lo demás predominantemente gaseosos, y/o empleándose hidrato de hidrazina como agente reductor y/o empleándose como base una base con un valor de pKb en el intervalo de -2 a 10,5, preferentemente con un valor de pKb en el intervalo de 1,5 a 9,1, de modo especialmente preferente con un valor de pKb en el intervalo de 3,5 a 7,5 y/o empleándose como base amoniaco, hidrogenocarbonato potásico o hidróxido sódico y/o efectuándose la adición de la base continuamente durante un intervalo de tiempo de 9 a 30 h y/o comprendiendo la sal inorgánica al menos un catión del periodo 3 o del periodo 4 del sistema periódico de los elementos y al menos un elemento del quinto grupo principal del sistema periódico de los elementos como componente del anión y/o tratándose, en el caso del aditivo humectante y dispersante, de un etoxilato de alquilfenol, un poliéster aminofuncional, una sustancia que contiene fósforo o una mezcla de estos compuestos y/o tratándose, en el caso del aditivo humectante y dispersante, de un fosfato modificado orgánicamente, un fosfonato, un

compuesto polifosfórico, un fosfonato de alquilo, un compuesto de fósforo con ligandos orgánicos mixtos, un oligómero o un polímero con ligandos que contienen fosfato.

- 5 8.- Dispersión que contiene nanopartículas de plata, obtenible conforme a un procedimiento según una de las reivindicaciones precedentes, que comprende nanopartículas de plata, al menos un estabilizador seleccionado a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno, y sus mezclas, y al menos un agente tensioactivo no iónico como aditivo humectante y dispersante, estando dispersadas las nanopartículas de plata en un monómero, prepolímero o polímero líquido, y estando envueltas las nanopartículas de plata por al menos un estabilizador y el aditivo humectante y dispersante.
- 10 9.- Dispersión que contiene nanopartículas de plata según la reivindicación 8, caracterizada por que, en el caso del aditivo humectante y dispersante, se trata de un fosfato modificado orgánicamente, un fosfonato, un compuesto polifosfórico, un fosfonato de alquilo, un compuesto de fósforo con ligandos orgánicos mixtos, un oligómero o un polímero con ligandos que contienen fosfato.
- 15 10.- Dispersión que contiene nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes 8 o 9, caracterizada por que el tamaño medio de partícula de las nanopartículas se sitúa entre 5 y 50, preferentemente entre 10 y 20 nm y/o por que al menos un 90, preferentemente al menos un 99 % de las nanopartículas de plata son menores que 50, preferentemente menores que 20 nm, y/o por que las nanopartículas de plata presentan una forma esencialmente esférica y/o por que la proporción de nanopartículas de plata se sitúa entre un 0,5 y un 5, preferentemente entre un 1 y un 3 % en peso, y/o por que el polímero comprende un acrilato o un precursor de acrilato, en especial metacrilato de metilo.
- 20 11.- Empleo de una dispersión de nanopartículas de plata según una de las reivindicaciones precedentes 8 a 10 como monómero, en especial para cemento óseo, disolución de revestimiento o aditivo para materiales poliméricos, en especial para implantes de material sintético.
- 25 12.- Empleo de una mezcla que contiene nanopartículas de plata, que comprende nanopartículas de plata según la reivindicación 11, estando presentes en la mezcla que contiene nanopartículas de plata al menos dos estabilizadores seleccionados a partir del grupo constituido por monoalquilato de polioxietileno, monoalquilato de polioxipropileno, dialquilato de polioxietileno, dialquilato de polioxipropileno, trialquilato de polioxietileno, trialquilato de polioxipropileno, y situándose la proporción cuantitativa de nanopartículas de plata respecto a estabilizador en el intervalo de 10 : 2 a 10 : 50 para la producción de cemento óseo o de un agente de revestimiento para implantes y/o
- 30 instrumentos médicos o de un material soporte antibacteriano.
- 35 13.- Empleo según la reivindicación precedente 12, seleccionándose los estabilizadores a partir del grupo constituido por monolaurato de polioxietileno-sorbitano, monopalmitato de polioxietileno-sorbitano, monoestearato de polioxietileno-sorbitano, monooleato de polioxietileno-sorbitano, triestearato de polioxietileno-sorbitano, trioleato de polioxietileno-glicerilo, monolaurato de polioxietileno-glicerilo, monooleato de polioxietileno-glicerilo, monoestearato de polioxietileno-glicerilo, monoricinoleato de polioxietileno-glicerilo, aceite de ricino, aceite de ricino hidrogenado, aceite de habas de soja y sus mezclas y/o estando presentes los estabilizadores en una proporción cuantitativa en el intervalo de 1 : 1 a 2 : 1 y/o presentándose las nanopartículas de plata en un tamaño de partícula de 1 a 100 nm, preferentemente 1 a 50 nm, de modo especialmente preferente 1 a 20 nm.

Fig. 1

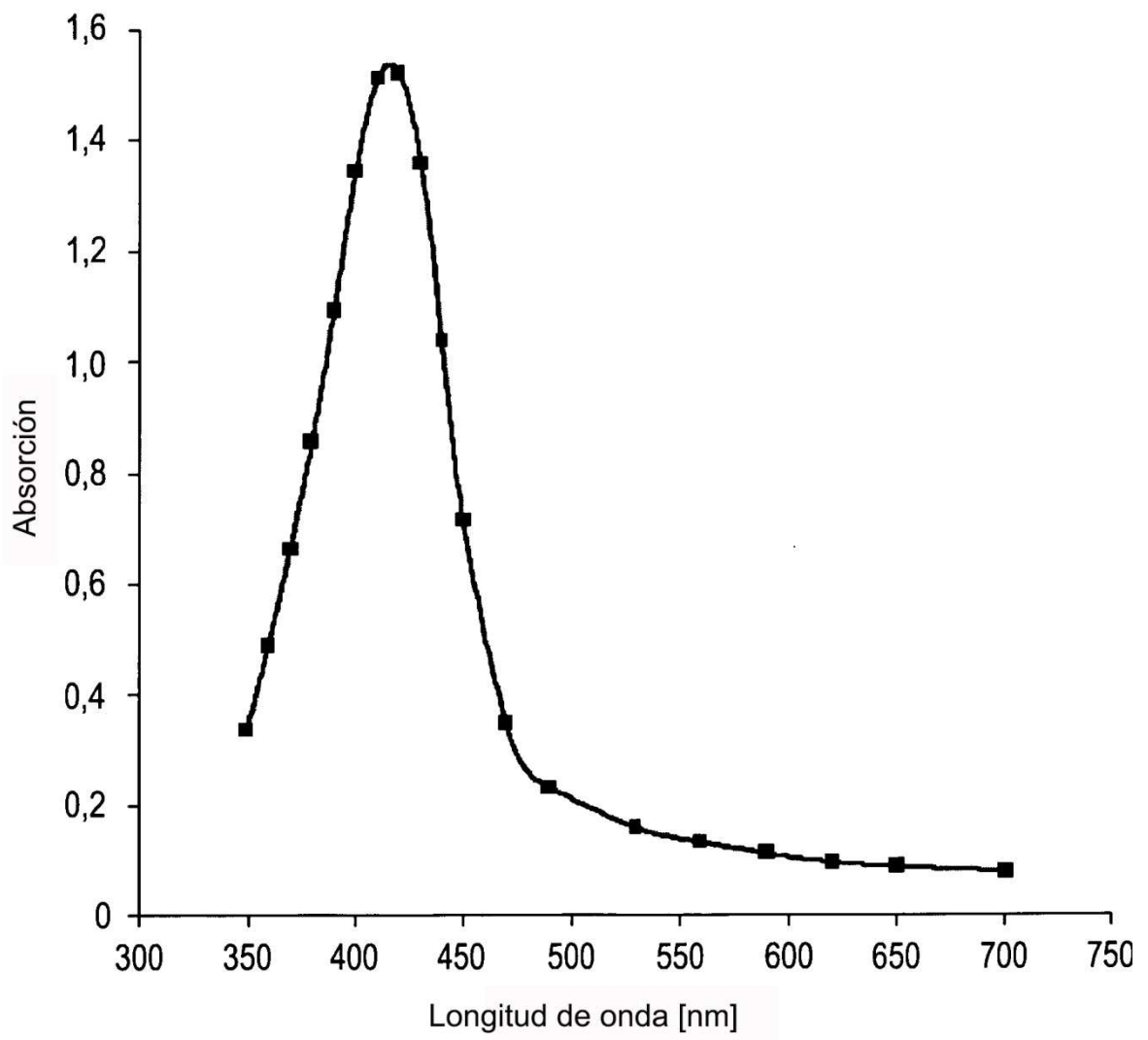


Fig. 2

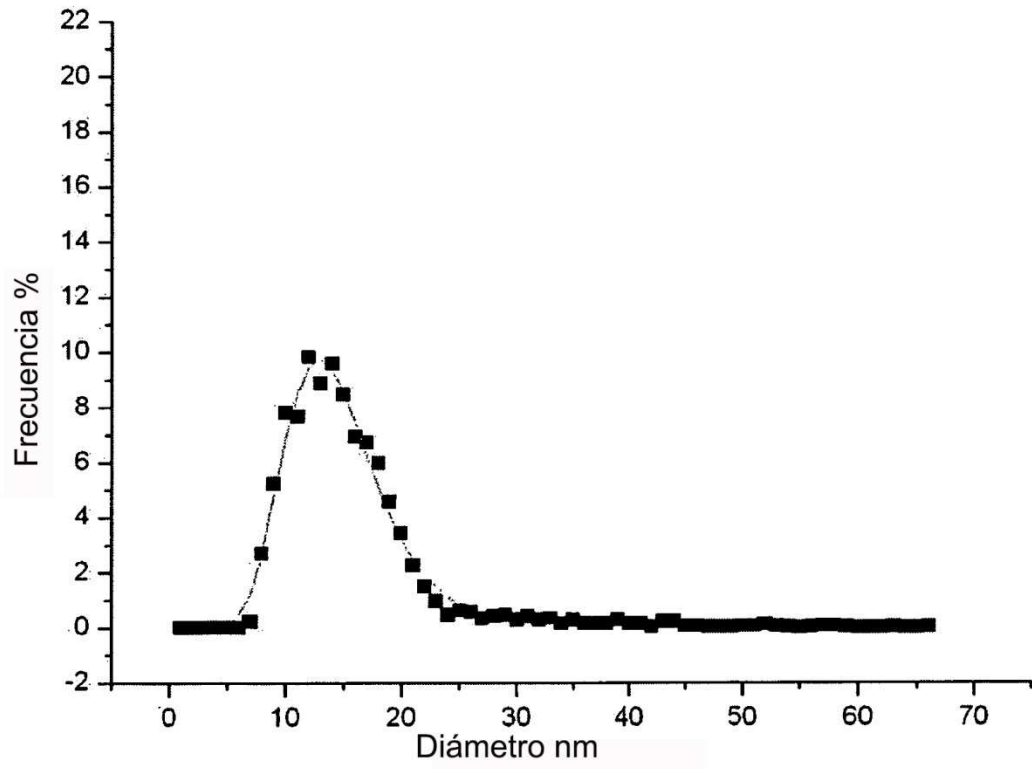


Fig. 3

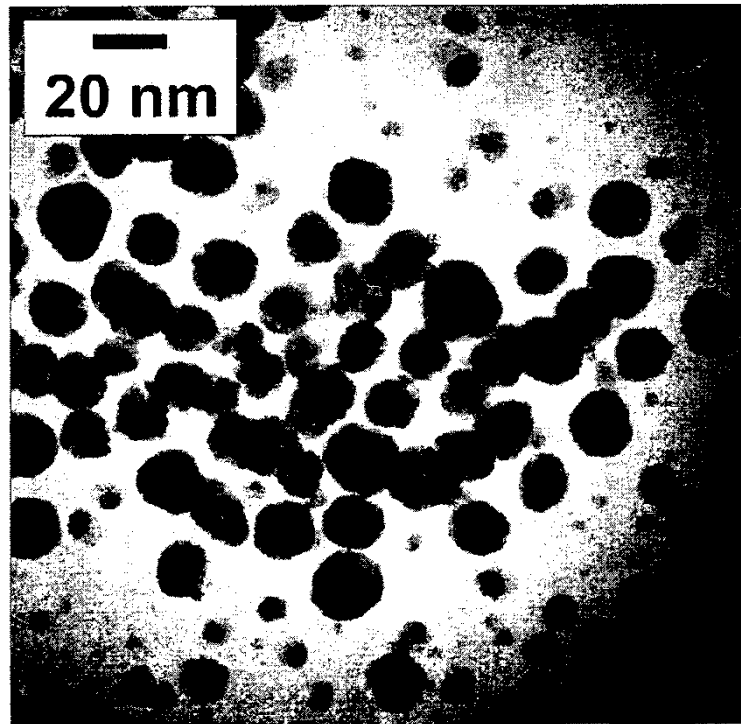


Fig. 4

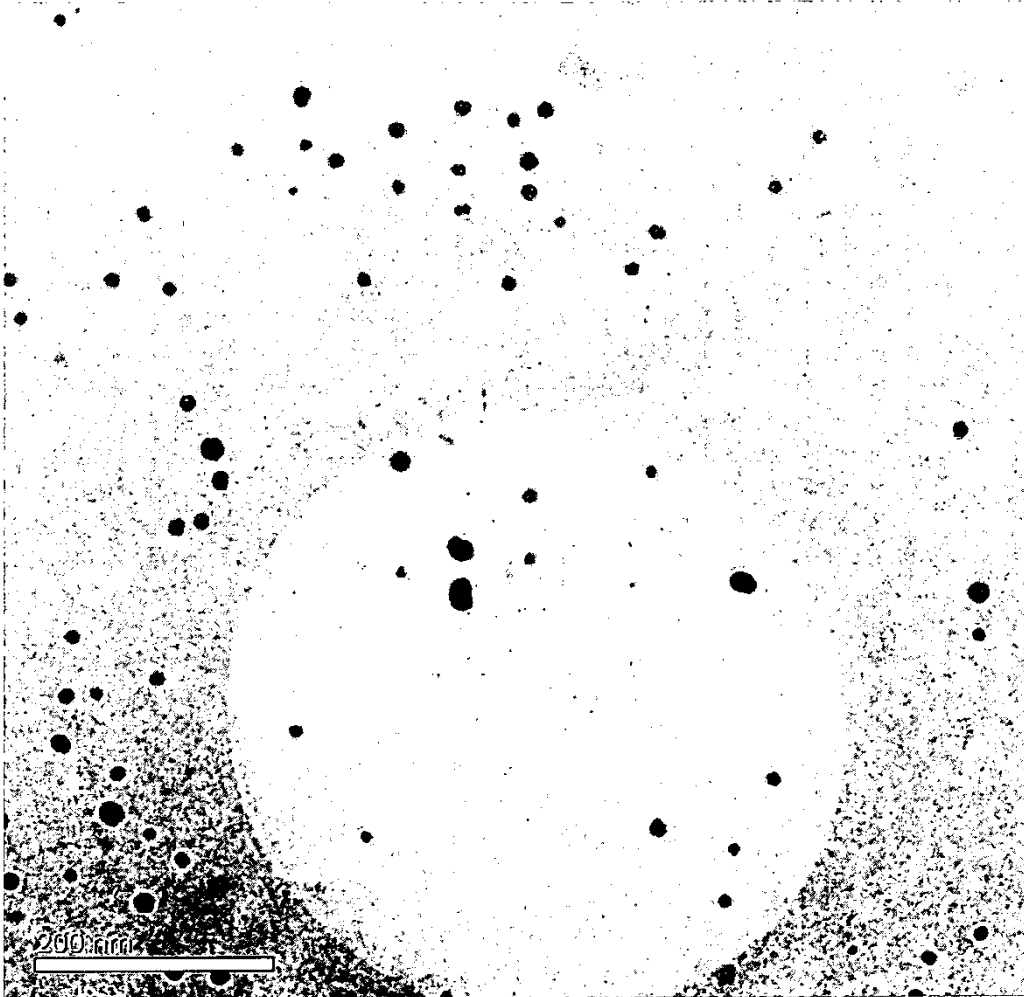


Fig. 5

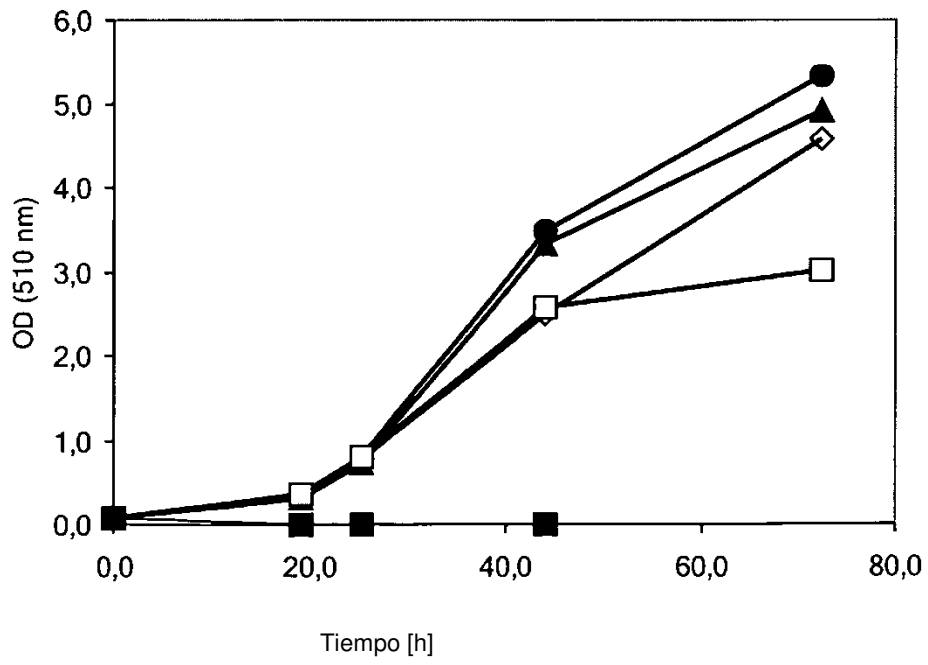


Fig. 6

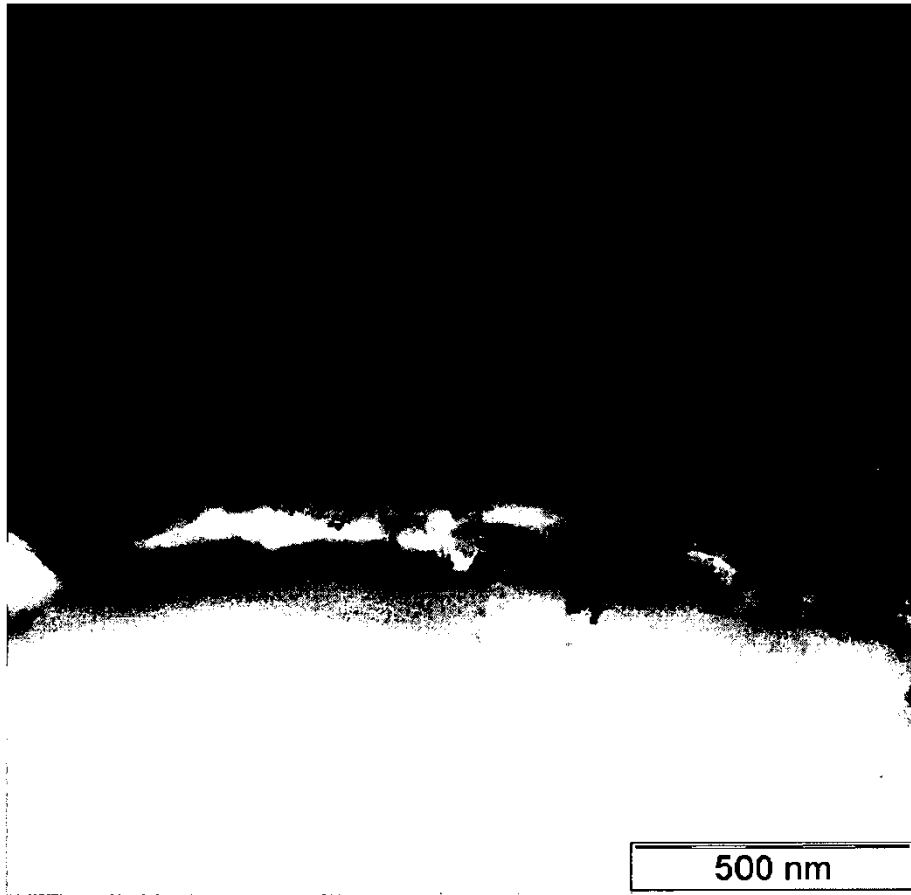


Fig. 7

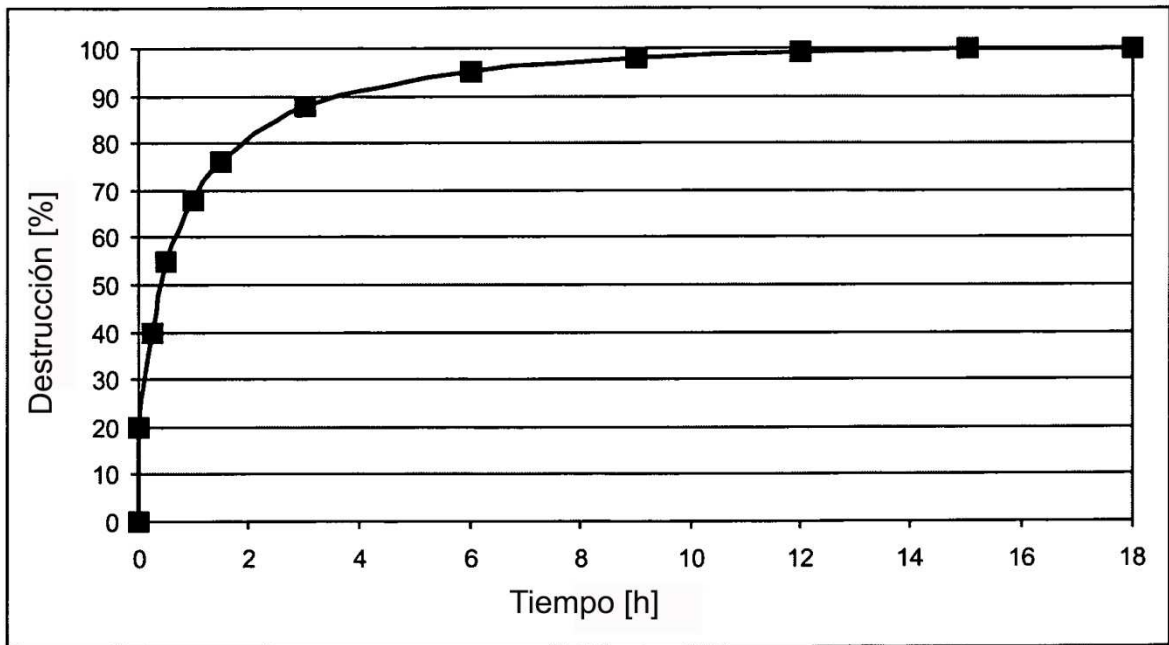


Fig. 8

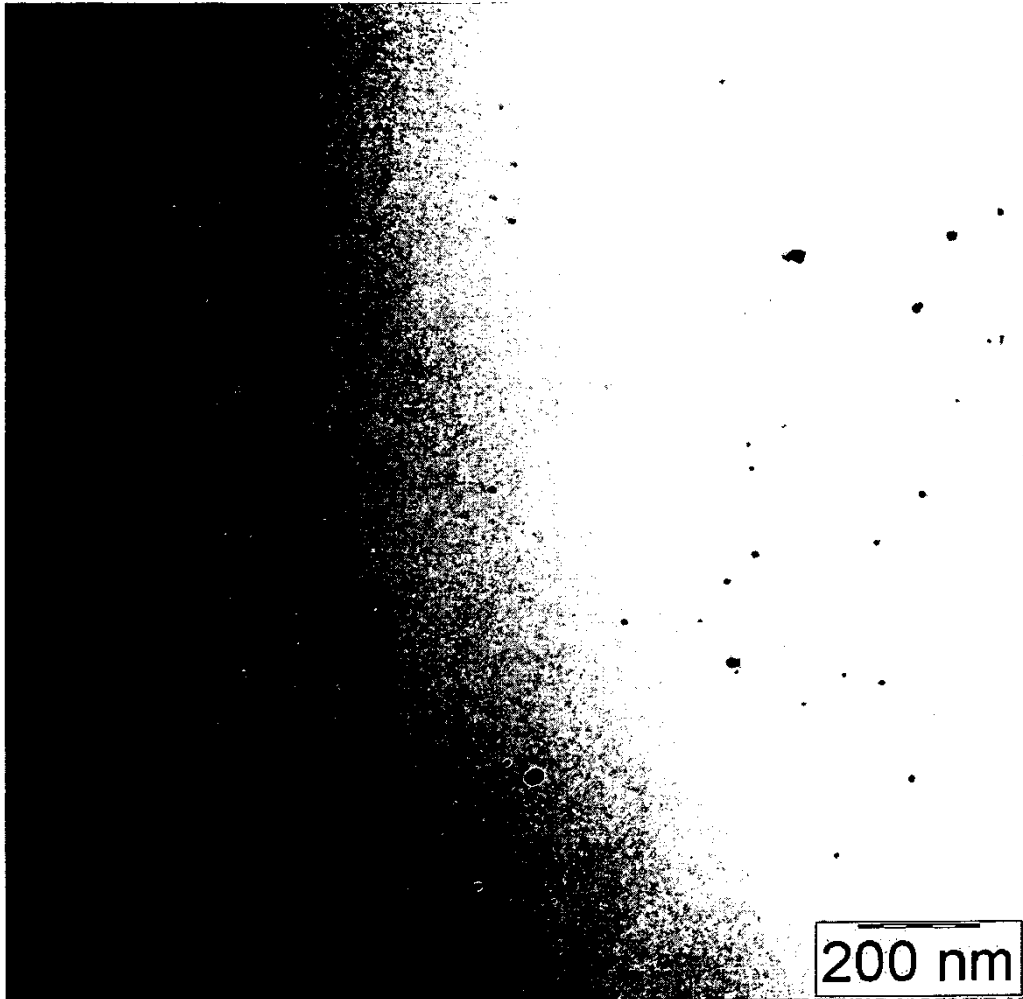


Fig. 9

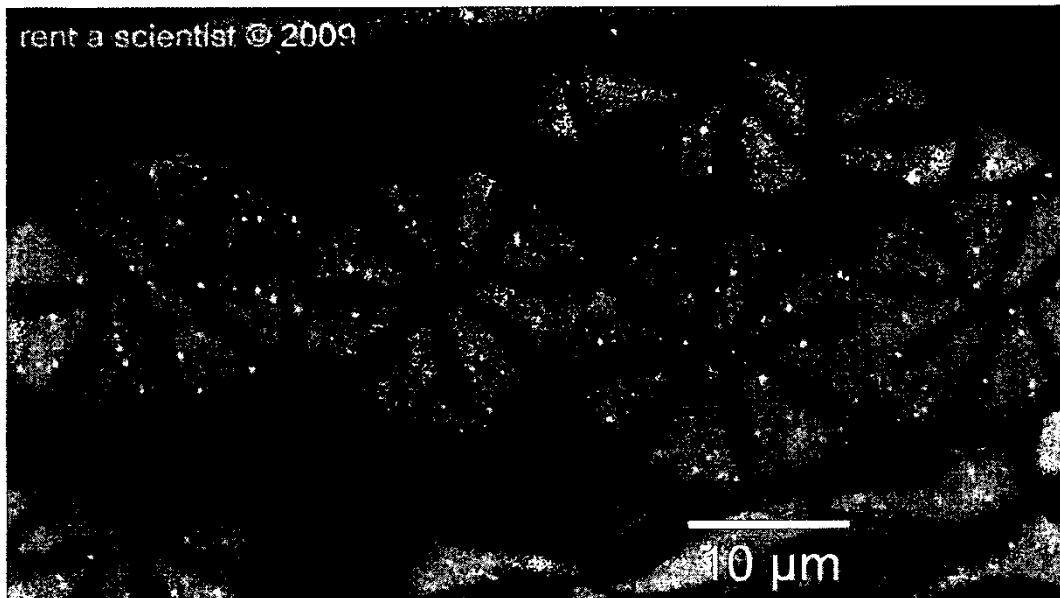


Fig. 10

