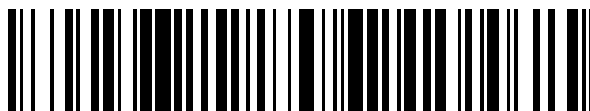


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 710 883**

51 Int. Cl.:

A01N 25/30 (2006.01)
A01N 33/12 (2006.01)
A01N 47/44 (2006.01)
A01N 55/08 (2006.01)
A01N 59/16 (2006.01)
A61K 33/38 (2006.01)
A01P 1/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **17.02.2012** **PCT/EP2012/052755**
87 Fecha y número de publicación internacional: **22.08.2013** **WO13120532**
96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.02.2012** **E 12706017 (6)**
97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.11.2018** **EP 2814319**

54 Título: **Composición antimicrobiana que contiene complejos de plata fotoquímicamente estables**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2019

73 Titular/es:

**NM TECH NANOMATERIALS AND
MICRODEVICES TECHNOLOGY LTD. (100.0%)
16 Dover Street
London W1S 4LR, GB**

72 Inventor/es:

**DISSETTE, VALERIA;
CARLI, STEFANO;
PAZZI, DANIELE y
BIGNOZZI, CARLO ALBERTO**

74 Agente/Representante:

LINAGE GONZÁLEZ, Rafael

ES 2 710 883 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

Composición antimicrobiana que contiene complejos de plata fotoquímicamente estables

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a una composición antimicrobiana que contiene complejos de plata fotoquímicamente estables y aductos micelar.

10 **Técnica anterior**

El uso de agentes antimicrobianos tópicos para el cuidado de heridas obtuvo una amplia aceptación en la década de 1960 una vez que se descubrió que el tratamiento de quemaduras con nitrato de plata disminuyó el número de muertes que eran resultado de sepsis desde el 60% hasta el 28%.

15 El antiséptico sulfadiazina de plata (SSD) se asoció con disminuciones adicionales de la infección, haciéndose finalmente un hueco en el cuidado de heridas general. La sulfadiazina de plata demostró desenlaces mejorados y tasas de infección disminuidas.

20 Los antisépticos se diferencian de los antibióticos en que tienen actividad de amplio espectro, y pueden ser eficaces contra muchos tipos de organismos incluyendo bacterias aerobias y anaerobias, levaduras, hongos y mohos.

La resistencia bacteriana a antibióticos está extensamente documentada en la bibliografía médica. Sin embargo, sólo se ha estudiado la resistencia a antisépticos más recientemente. Algunos autores compararon la capacidad de *Staphylococcus epidermidis* para desarrollar resistencia a diversos antibióticos y antisépticos. Los resultados sugirieron que las bacterias desarrollaron resistencia a los antibióticos minociclina y rifampicina, sin embargo no se observó ninguna evidencia de resistencia con clorhexidina, sulfadiazina de plata y polihexametilenbiguanida.

30 La plata se ha usado como agente antimicrobiano durante miles de años. Los iones de plata ejercen diversos efectos antimicrobianos dependiendo de su sitio de unión. Cuando la unión tiene lugar en la pared de la célula bacteriana, pueden tener lugar roturas. Cuando se une a proteínas implicadas en respiración y nutrición del organismo, la plata bloquea estos procesos y la bacteria muere. Cuando se une al ADN, la plata puede afectar a la replicación y división del organismo. La actividad de la plata radica en su forma iónica. La plata es un agente antimicrobiano eficaz con baja toxicidad, que es especialmente importante en el tratamiento de heridas por quemaduras donde la bacteriemia transitoria es prevalente y su control rápido es esencial. Se ha probado que el ion Ag^+ monovalente muestra un espectro bastante amplio de actividad bactericida.

40 La plata elemental y las sales de plata demuestran sustancialmente menos eficacia contra microbios. Previamente, se usaron disoluciones de sales de plata, tales como nitrato de plata, para lavar la herida. Estas requirieron grandes cantidades de plata para lograr el efecto deseado. Las cremas de sulfadiazina de plata (SSD) permiten que sean eficaces cantidades mucho menores de plata y actúan descargando iones de plata cuando están en contacto con el exudado de la herida. Sin embargo, los iones de plata pueden neutralizarse rápidamente y requieren aplicación diaria o más frecuente de SSD. La cantidad de plata liberada en la herida no siempre se define claramente y puede ser un motivo de preocupación por la toxicidad en tejido sano.

45 Por tanto, las formulaciones basadas en Ag^+ se aplican en preparaciones farmacéuticas de uso tópico así como en la formulación de desinfectantes para aplicaciones medioambientales.

50 Las formulaciones basadas en sales de plata, o en sulfadiazina de plata, presentan en general inestabilidad fotoquímica y, en este último caso, baja solubilidad en agua.

Las nanopartículas de plata coloidales han sido foco de interés creciente y se han proclamado como candidatas excelentes para fines terapéuticos. El término "coloidal" se refiere a una sustancia que consiste en partículas ultrafinas que no se disuelven, sino que permanecen en suspensión en un medio de materia diferente. Estas partículas ultrafinas son demasiado pequeñas como para verse a simple vista. Las partículas de plata se cargan electrónicamente para activar la calidad germicida de la plata y permitir que las partículas permanezcan en suspensión en la disolución de agua desionizada. Sin embargo, la preparación coloidal es inestable fotoquímicamente, de hecho, la luz visible provoca la fotorreducción de Ag^+ a Ag^0 con una disminución consiguiente de la acción antimicrobiana. La producción de iones Ag^+ a partir de plata metálica Ag^0 , está limitada además por los altos potenciales de oxidación de Ag^0 a Ag^+ ($E_{1/2} = + 0,80 \text{ V}$ frente a un electrodo normal de hidrógeno, a 25°C) lo que implica una constante de equilibrio para la oxidación de plata del orden de $1,2 \times 10^{-6}$, indicando que 1 M de Ag^0 (107,8 g) puede producir, en el equilibrio, sólo $1 \times 10^{-4} \text{ g}$ de Ag^+ .

65 Considerando que Ag^+ es activa contra más de 600 tipos diferentes de bacterias, hongos y virus, la búsqueda de agentes antimicrobianos basados en plata más nuevos y superiores en cuanto a estabilidad es obviamente de interés.

En una solicitud de patente previa, publicada como el documento WO 2007/122651, se informó sobre la preparación de nanomateriales antibacterianos y antivirales fotoquímicamente estables novedosos basados en óxidos de metales u óxidos de metaloides, tales como, por ejemplo, TiO_2 , ZrO_2 , SnO_2 , ZnO y SiO_2 , funcionalizados con especies moleculares de naturaleza orgánica, que pueden unirse simultáneamente al óxido y a iones de metales de transición, tales como Ag^+ .

Sumario de la invención

La presente invención se refiere a complejos de plata y sistemas micelares de tensioactivos catiónicos que atrapan un complejo de plata neutro que son térmica y fotoquímicamente estables en disolución acuosa y muestran una fuerte actividad antimicrobiana.

Un objeto de esta invención es un aducto micelar de un complejo neutro fotoquímicamente estable de plata monovalente de fórmula Ag-L , en la que L es ácido 4-mercaptofenilborónico, según se define en las reivindicaciones adjuntas.

Otro objeto de la invención es una formulación antimicrobiana que contiene un sistema micelar del complejo de fórmula Ag-L .

Un objeto adicional de la invención es un procedimiento para producir el complejo de fórmula Ag-L y sus sistemas micelares.

Un objeto todavía adicional está constituido por el sistema micelar del complejo de fórmula Ag-L o de la formulación que lo contiene para su uso en medicina, particularmente como agente antimicrobiano.

Un objeto todavía adicional es el uso no terapéutico del sistema micelar del complejo de fórmula Ag-L o de una formulación que lo contiene como desinfectante, en particular para el tratamiento de superficies de objetos.

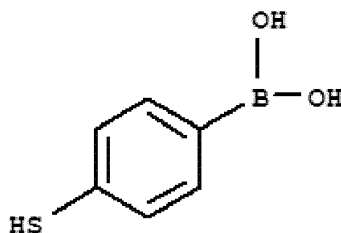
Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una vista esquemática de la estructura de micelas formadas por iones benzalconio con las colas hidrófobas que atrapan el complejo Ag-L neutro de la invención.

Descripción detallada de la invención

La invención se refiere a un aducto micelar de un complejo neutro de plata monovalente de fórmula Ag-L , en la que Ag es un ion Ag^+ y L es un ligando de fórmula ácido 4-mercaptofenilborónico, y en el que el ion de plata está unido al grupo mercapto del ligando L .

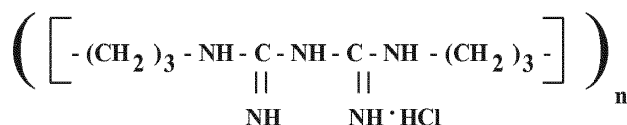
El ácido 4-mercaptofenilborónico tiene la siguiente estructura:



El complejo de fórmula Ag-L puede prepararse añadiendo cantidades estequiométricas de ácido 4-mercaptofenilborónico a una disolución acuosa de una sal de plata, tal como nitrato de plata. Esta adición da como resultado la formación de un complejo neutro Ag-L , que sólo es parcialmente soluble en agua. Este complejo puede solubilizarse en disolución acuosa mediante la adición de un tensioactivo catiónico.

En una realización preferida, el tensioactivo catiónico es una sal de amonio cuaternario. Más preferiblemente, el tensioactivo se selecciona de un grupo que consiste en cloruro de bencil(dodecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(tetradecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(hexadecil)dimetilamonio, cloruro de benzalconio (que es la mezcla de las tres sustancias anteriores) y mezclas de los mismos.

En otra realización preferida el tensioactivo es cationes de polihexametilenbiguanida (PHMB) o clorhexidina. La PHMB tiene la siguiente estructura:



Los cationes de PHMB se forman tras disociación en agua del ion cloruro.

- 5 Si se usa una sal de amonio cuaternario, la concentración de este tensioactivo en la disolución acuosa es de aproximadamente 10^{-2} M o mayor.

Si se usan clorhexidina o PHMB como tensioactivo, su concentración en la disolución acuosa es de aproximadamente el 0,6-1% p/v.

- 10 Se ha hallado que el uso de un tensioactivo no sólo solubiliza el complejo Ag-L, sino que también proporciona una estabilización del complejo neutro. Tanto la solubilización como la estabilización tienen lugar cuando el tensioactivo se usa a una concentración que es crítica para la formación de micelas.

- 15 Este hecho concuerda con un efecto estabilizador debido al atrapamiento del complejo Ag-L neutro en el interior de la micela formada por el tensioactivo tal como se muestra esquemáticamente en la figura 1 (para cloruro de benzalconio).

- 20 La observación de que, después de un periodo de 12 meses, en presencia de un tensioactivo catiónico no tiene lugar la precipitación y formación de plata metálica, confirma el papel relevante de los tensioactivos catiónicos en la determinación de la estabilización en disolución del complejo neutro y el papel del ligando L en la estabilización fotoquímica del ion Ag^+ .

- 25 Por tanto, la presente invención se refiere a un aducto micelar de un complejo neutro de fórmula Ag-L tal como se representó anteriormente en un sistema micelar formado por un tensioactivo catiónico. El tensioactivo catiónico se selecciona preferiblemente del grupo que consiste en cloruro de bencil(dodecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(tetradecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(hexadecil)dimetilamonio, cloruro de benzalconio, clorhexidina, polihexametilenbiguanida y mezclas de los mismos.

30 Ejemplo

- Se preparó el complejo neutro Ag-L con L = ácido 4-mercaptofenilborónico añadiendo cantidades estequiométricas de ácido 4-mercaptofenilborónico a una disolución acuosa de una sal de plata, tal como nitrato de plata. Esta adición da como resultado la formación de un complejo neutro Ag-L, que sólo es parcialmente soluble en agua. Se estabilizó la disolución acuosa del complejo mediante la adición de cloruro de benzalconio hasta alcanzar una concentración de aproximadamente 2×10^{-2} M, que corresponde al doble de su concentración micelar crítica. Las disoluciones acuosas de Ag-L no mostraron cambio alguno en color o composición después de 12 meses de exposición a la luz ambiental. En condiciones comparables, disoluciones de AgNO_3 mostraron la formación de un precipitado de Ag^0 negro después de pocos minutos.

40 Caracterización química

Análisis elemental de Ag-L

- 45 Calculado para $\text{AgSC}_6\text{H}_6\text{BO}_2$: C, 12,29; H, 2,32; S, 12,29

Hallado: C, 12,28; H, 2,30; S, 12,28

- 50 Además de los datos de análisis elemental, que concuerdan totalmente con la fórmula del complejo neutro, los datos de espectroscopía de infrarrojos confirman la coordinación del ion de plata al átomo de azufre del ligando orgánico. El ligando libre no coordinado, de hecho, muestra una banda de IR a 2663 cm^{-1} que puede asignarse con total confianza al modo de tensión de S-H correspondiente. Tras la coordinación de los iones de plata y la unión de plata al extremo de azufre del ligando, tal banda desaparece dejando sin modificar las otras partes del espectro de IR. La desaparición de la banda de tensión de S-H confirma que ha tenido lugar la unión de los iones de plata al azufre. Según Sandroff *et al.* J. Phys Chem. 1992, 86, 3277, deben esperarse las bandas de tensión de S-Ag en el intervalo de frecuencias de $150\text{-}250 \text{ cm}^{-1}$ que, sin embargo, está más allá del límite instrumental del espectrómetro IR usado ($4000\text{-}400 \text{ cm}^{-1}$).

60 Determinación del tamaño micelar

Se realizó la determinación del tamaño micelar con un instrumento ZETASIZER 3000 de Malvern, a 25°C con un ángulo de detector de 90° , en las siguientes disoluciones acuosas que contenían respectivamente: 1) cloruro de benzalconio (Bz) (al 0,6% v/v); 2) PHMB (al 1% v/v); 3) AgL-Bz (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; Bz al 0,6% v/v); 4) AgL-PHMB

(Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; PHMB, al 1% v/v); 5) AgL-BZ-PHMB (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; BZ, al 0,3% v/v; PHMB, al 0,5% v/v).

Tabla I. Informe de tamaño de las dimensiones promedio (media promediada de Z) y potencial Z de la micela formada en disoluciones acuosas que contienen diferentes tensioactivos catiónicos y mezclas de tensioactivos catiónicos y del complejo AgL a concentración constante = $3,3 \times 10^{-4}$ M.		
Composiciones de las disoluciones (concentraciones en agua)	Media promediada de Z (nm)	Potencial Z
AgL-Bz (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; Bz al 0,6% v/v)	104	40,5
Bz (al 0,6% v/v)	32	13,3
AgL-PHMB (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; PHMB, al 1% v/v)	192	32,5
PHMB (al 1% v/v)	8	0,6
AgL-BZ-PHMB (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; BZ, al 0,3% v/v; PHMB, al 0,5% v/v)	139	33

La formación de los aductos micelar se confirma por el tamaño del que se informa en la tabla I.

Las disoluciones que contienen sólo los tensioactivos catiónicos Bz o PHMB forman micelas con diámetros promedio de 32 nm y 8 nm y con un potencial Z de 13,3 y 0,6, respectivamente. En presencia de moléculas de AgL, las micelas formadas por los tensioactivos catiónicos al mismo nivel de concentración experimentan un aumento de tamaño: AgL-Bz aumenta hasta 104 nm mientras que para AgL-PHMB la dimensión promedio asciende hasta 192 nm, lo que sugiere el atrapamiento de un mayor número de especies de AgL. Según el aumento del tamaño micelar, también aumenta el potencial Z hasta 40,5 para AgL-Bz y hasta 32,5 para AgL-PHMB.

Actividad bactericida

Se sometió a ensayo la actividad bactericida en disoluciones acuosas recién preparadas del complejo Ag-L neutro en el que el ligando L coordinado con el ion de plata es ácido 4-mercaptofenilborónico.

Se llevaron a cabo ensayos adicionales en disoluciones acuosas que contenían el complejo Ag-L de plata neutro y diferentes tensioactivos catiónicos y, con fines de comparación, en disoluciones acuosas que contenían sólo los tensioactivos catiónicos a los mismos niveles de concentración. Se sabe de hecho que los tensioactivos catiónicos usados con los fines de la invención están dotados de actividad antimicrobiana por sí mismos.

Se llevaron a cabo los ensayos de actividad bactericida según las normas UNE EN 1272:2009 y UNE EN 13697:2001, que hacen referencia a antisépticos y desinfectantes químicos, usando el siguiente organismo de ensayo: *Staphylococcus aureus* (ATCC-6538), como representante de bacterias gram-positivas y *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC-15442), como representante de bacterias gram-negativas.

Según la norma UNE EN 1272:2009, que es un ensayo cuantitativo en suspensión para la evaluación de la actividad bactericida, se halló que el complejo Ag-L (L = ácido 4-mercaptofenilborónico) en una concentración del orden de $3,3 \times 10^{-4}$ M en agua, podía provocar una reducción de 2-3 log del recuento bacteriano después de 30 min de contacto, análogamente a lo que se observa para una disolución de nitrato de plata de concentración comparable que, sin embargo, se observó que perdía la actividad antimicrobiana después de exposición a la luz ambiental, debido a la reducción de Ag^+ a Ag^0 . Ensayos análogos, realizados en disoluciones acuosas que contenían mezclas del complejo de plata AgL con los tensioactivos catiónicos Bz (al 0,6% v/v) o PHMB (al 1% v/v) o en disoluciones acuosas que contenían mezclas del complejo de plata AgL con ambos tensioactivos catiónicos Bz (al 0,3%v/v) y PHMB (al 0,5% v/v) dieron después de 5 minutos de contacto una reducción muy fuerte del recuento bacteriano del orden de 8 log, que fue superior a la observada en disoluciones que contienen sólo los tensioactivos catiónicos al mismo nivel de concentración. En tales disoluciones se observó de hecho una reducción máxima del recuento bacteriano de alrededor de 6-7 log.

Ensayos adicionales llevadas a cabo en condiciones de suciedad, en presencia de albúmina sérica bovina, que se sabe que desactiva la acción antimicrobiana de las sales de amonio cuaternario, revelaron una actividad bactericida muy fuerte entre el catión Ag^+ contenido en el complejo AgL y los tensioactivos catiónicos. Se llevó a cabo el ensayo según la norma UNE EN 13697:2001, que es un ensayo cuantitativo de superficie no porosa para la evaluación de actividad bactericida en condiciones de suciedad (3,0 g de albúmina sérica bovina por litro de agua). Los resultados de estos ensayos se resumen en la tabla II

Tabla II. Actividad bactericida de disoluciones acuosas de muestra que contienen diferentes especies químicas, que incluyen: complejos de plata, mezclas de complejos de plata y tensioactivos catiónicos y tensioactivos catiónicos, evaluado según la norma UNE EN 13697:2001, en condiciones de suciedad, permitiendo un tiempo de contacto con el microorganismo de 5 minutos.		
Especies químicas (concentraciones en agua)	<i>Staphylococcus aureus</i> (reducción logarítmica)	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> (reducción logarítmica)
AgL ($3,3 \times 10^{-4}$ M)	< 1	< 1

AgL-Bz (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; Bz al 0,6% v/v)	4	4
Bz (al 0,6% v/v)	< 1	< 1
AgL-PHMB (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; PHMB, al 1% v/v)	5	5
PHMB (al 1% v/v)	2	2
AgL-BZ-PHMB (Ag-L, $3,3 \times 10^{-4}$ M; BZ, al 0,3% v/v; PHMB, al 0,5% v/v)	> 5	> 5
BZ-PHMB (BZ, al 0,3% v/v; PHMB, al 0,5% v/v)	2	2

La reducción del recuento bacteriano observada indica que en condiciones de suciedad, aunque los complejos de Ag^+ y Bz solos son sustancialmente inactivos y PHMB sólo muestra una actividad discreta, la asociación entre el complejo AgL con los tensioactivos catiónicos Bz o PHMB permite un efecto bactericida notable que se maximiza en el caso de la disolución que contiene ambos tensioactivos catiónicos, AgL-Bz-PHMB.

La amplificación del efecto bactericida por asociación de AgL e iones de Bz o PHMB concuerda con un efecto sinérgico entre el ion de plata y el tensioactivo catiónico. Se piensa que este último disminuye las interacciones intermoleculares provocando la disociación de las bicapas lipídicas de membrana celular. Los iones de plata pueden por tanto unirse más fácilmente a grupos funcionales tales como grupos tiol (-SH), carboxilo (-COOH) o amino (NH_2), presentes en las proteínas de membrana celular, provocando la muerte de las especies bacterianas. Debe destacarse además que las bacterias son especies cargadas negativamente: como consecuencia, debe favorecerse la asociación con la estructura micelar cargada positivamente, esquematizada en la figura 1, del tensioactivo catiónico que atrapa el complejo AgL neutro.

Un objeto de la invención son los aductos micelares según se definieron anteriormente para su uso en medicina, particularmente como agentes antimicrobianos.

Preferiblemente, los aductos micelares de la invención son activos contra las siguientes bacterias: *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Salmonella enteridis* D1, *Listeria monocytogenes*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Vibrio cholerae*, *SARM*, *Clostridium diff*, *Acinetobacter baumannii*, *Mycobacterium terrae*, *Mycobacterium avium* y *Bacillus subtilis*; hongos tales como *Candida albicans* y *Aspergillus niger*; y con los siguientes virus: AH1N1, *Adenovirus*, *Poliovirus*, *Citomegalovirus*, *Enterovirus*, virus del herpes, virus de la hepatitis A, virus de la hepatitis B, virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), virus de la varicela-zóster, grupo de virus aviares y coronavirus de SRAG.

Es otro objeto de la invención una composición farmacéutica que contiene una cantidad antimicrobiana de un aducto micelar según se definió anteriormente junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.

Otro objeto de la invención es una composición farmacéutica de un aducto micelar de un complejo de fórmula Ag-L según se definió anteriormente con un tensioactivo catiónico.

Esta composición será preferiblemente una composición líquida o semilíquida, tal como disoluciones, geles, suspensiones, lociones, pomadas, etc.

Las composiciones farmacéuticas de la invención pueden prepararse según métodos convencionales, tales como los descritos en Remington's Pharmaceutical Sciences Handbook, Mack Pub. Co., N.Y., EE.UU., 17ª edición, 1985.

Otro objeto de la invención es una formulación no terapéutica, particularmente una formulación líquida tal como una disolución, que contiene un aducto micelar de un complejo neutro de fórmula Ag-L en una cantidad antimicrobiana con un tensioactivo catiónico.

Las formulaciones no terapéuticas de la invención pueden usarse como desinfectantes, particularmente para el tratamiento de las superficies de objetos de diversa naturaleza. Como ejemplo, la formulación no terapéutica de la invención puede usarse para desinfectar suelos, paredes, mobiliario, aparatos, dispositivos, particularmente en un entorno médico tal como un hospital o similar. Pueden usarse también para desinfectar las manos de un cirujano.

REIVINDICACIONES

1. Aducto micelar de un complejo neutro de plata monovalente de fórmula Ag-L en la que Ag es un ion Ag^+ y L es un ligando de fórmula ácido 4-mercaptofenilborónico, y en el que el ion de plata está unido al grupo mercapto del ligando L en un sistema micelar formado por un tensioactivo catiónico.
2. Aducto micelar según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo catiónico es una sal de amonio cuaternario.
3. Aducto micelar según la reivindicación 1, en el que el tensioactivo catiónico se selecciona del grupo que consiste en cloruro de bencil(dodecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(tetradecil)dimetilamonio, cloruro de bencil(hexadecil)dimetilamonio, cloruro de benzalconio, clorhexidina, polihexametilenbiguanida y mezclas de los mismos.
4. Procedimiento para preparar el producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, que comprende las siguientes etapas:
 - añadir cantidades estequiométricas de ácido 4-mercaptofenilborónico a una disolución acuosa de una sal de plata para formar el complejo Ag-L según la reivindicación 1,
 - añadir un tensioactivo catiónico para formar el aducto micelar según cualquiera de las reivindicaciones 2 a 4.
5. Procedimiento según la reivindicación 4, en el que la sal de plata es nitrato de plata.
6. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que, si se usa una sal de amonio cuaternario como el tensioactivo, la concentración de este tensioactivo en la disolución acuosa es de aproximadamente 10^{-2} M o mayor.
7. Procedimiento según la reivindicación 4 ó 5, en el que, si se usan clorhexidina o polihexametilenbiguanida como el tensioactivo, la concentración de este tensioactivo en la disolución acuosa es de aproximadamente el 0,6-1% p/v.
8. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso en medicina.
9. Producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, para su uso como agentes antimicrobianos.
10. Composición farmacéutica que contiene una cantidad antimicrobiana del producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, junto con excipientes farmacéuticamente aceptables.
11. Formulación líquida no terapéutica que contiene el producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3.
12. Uso no terapéutico del producto según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, como desinfectante.
13. Uso no terapéutico del producto según la reivindicación 12, para el tratamiento de superficies de objetos.
14. Uso no terapéutico según la reivindicación 13, en el que dichas superficies son suelos, paredes, mobiliario, aparatos, dispositivos.

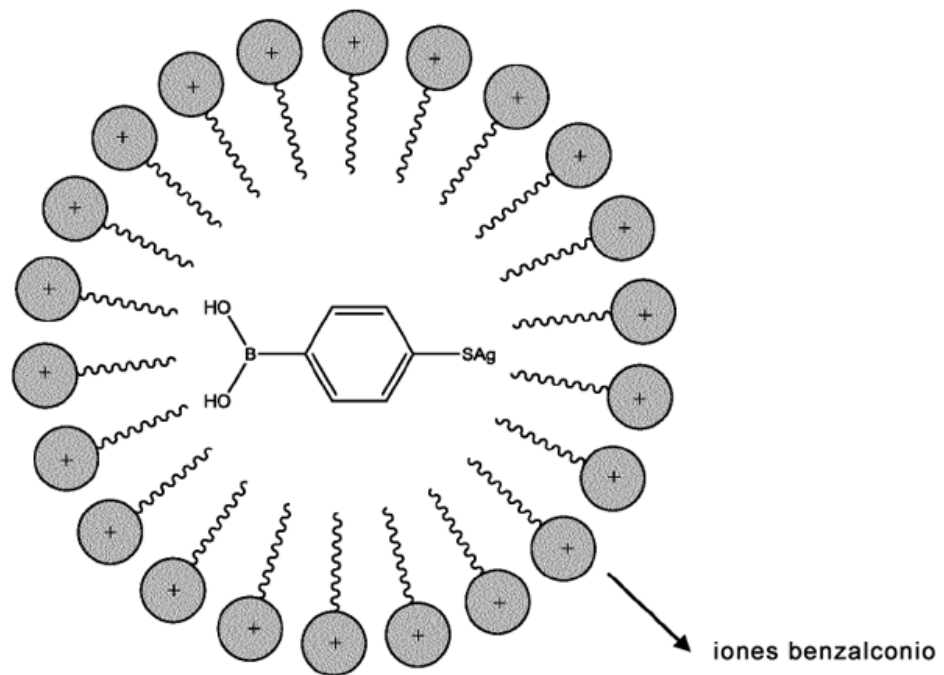


Figura 1