

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 532 238**

51 Int. Cl.:

<b>C23C 18/30</b>	(2006.01) <b>B22F 7/08</b>	(2006.01)
<b>A01N 59/16</b>	(2006.01) <b>B32B 15/02</b>	(2006.01)
<b>A61L 2/238</b>	(2006.01)	
<b>B22F 1/00</b>	(2006.01)	
<b>B22F 9/24</b>	(2006.01)	
<b>C08J 7/06</b>	(2006.01)	
<b>H01B 1/22</b>	(2006.01)	
<b>B05D 3/04</b>	(2006.01)	
<b>B05D 3/10</b>	(2006.01)	
<b>B22F 7/04</b>	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.02.2007 E 07750244 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.12.2014 EP 1991365**

54 Título: **Procedimientos y composiciones para superficies tratadas con nanopartículas metálicas**

30 Prioridad:

**08.02.2006 US 771306 P**  
**08.02.2006 US 771504 P**

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:  
**25.03.2015**

73 Titular/es:

**AVENT, INC. (100.0%)**  
**5405 Windward Parkway**  
**Alpharetta, GA 30004 , US**

72 Inventor/es:

**KARANDIKAR, BHALCHANDRA M. y**  
**GIBBINS, BRUCE L.**

74 Agente/Representante:

**DURÁN MOYA, Carlos**

**ES 2 532 238 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**

Procedimientos y composiciones para superficies tratadas con nanopartículas metálicas

5 **SECTOR DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a la aplicación de soluciones que comprenden nanopartículas de plata a superficies o artículos.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

La plata, que se utiliza de forma habitual en joyería, es conocida además por sus propiedades antimicrobianas y ha encontrado una amplia utilización en aplicaciones biológicas y médicas. Se utilizan un gran número de productos médicos comerciales con plata antimicrobiana para el cuidado de heridas y otras aplicaciones médicas. La plata tiene una elevada conductividad eléctrica ( $63,01 \times 10^6$  S/m a 20°C) y conductividad térmica (429 W/m-K) lo que ha conducido a su aplicación en los sectores de transferencia térmica, eléctrica y electrónica. Además, la plata tiene una reflectividad muy elevada y baja emisividad y ha encontrado utilidades en óptica adaptativa, y en la fabricación de artículos ópticos tales como espejos y reflectores.

La plata se ha utilizado para hacer elastómeros conductores. Estos elastómeros se pueden encontrar en forma de láminas o juntas y están cargados con hasta el 60% de plata en forma de polvo fino y estas construcciones tienen conductividades elevadas. Típicamente, estos elastómeros pueden mantener sus conductividades incluso después de estirarse hasta en un 300%. Un ejemplo de utilización de dichos productos es un elastómero en forma de lámina cargado de polvo de plata aplicado a la superficie de un objeto grande, tal como un avión. La lámina cargada con polvo de plata absorbe frecuencias de radio que, de este modo, hacen a la superficie invisible al radar. Estos objetos cubiertos de material elastomérico con polvo de plata son potencialmente útiles en aplicaciones militares. La cobertura de las superficies con estos materiales añade un peso considerable al objeto porque el sesenta por ciento del peso de la cubierta es plata o de otro metal conductor.

Un enfoque para hacer elastómeros conductores más ligeros es aplicar una capa metálica sólo en la superficie. La capa o recubrimiento se aplica por procedimientos tradicionales tales como un anodizado no eléctrico o depósito de vapor. En general, las fibras recubiertas no son robustas dado que el metal no se adhiere bien al sustrato de elastómero subyacente y, a menudo, falla en las fibras más pequeñas. Recubrimientos o capas metálicas, tales como plata, se han utilizado en muchos tipos de fibras u otras superficies para convertir la superficie en antimicrobiana o para resistir el crecimiento de organismos, o para proporcionar una superficie altamente reflectante. Estos recubrimientos o capas liberan a menudo metal, debido a las fuerzas químicas o mecánicas, y de este modo liberan una cantidad excesiva metálicas al medio ambiente o la superficie no cumple con la utilización prevista.

Lo que se necesita son procedimientos y composiciones para tratar superficies con nanopartículas metálicas, de manera que el metal se mantiene en la superficie y la superficie sea capaz de cumplir con su utilización prevista durante un tiempo prolongado.

**CARACTERÍSTICAS DE LA INVENCION**

La presente invención da a conocer un procedimiento para convertir una superficie elastomérica en eléctricamente conductora, según la reivindicación 1.

La presente invención da a conocer un procedimiento para convertir un artículo o superficie, en contacto con un fluido, en resistente a la formación de biopelícula, según la reivindicación 4.

La presente invención se refiere a procedimientos que utilizan composiciones que comprenden nanopartículas de plata, tales como nanopartículas de plata estabilizadas, que se forman en un entorno fluido. Las nanopartículas pueden estar en el intervalo de tamaño de 0,1 a 100 nm, siendo aproximadamente 50 nm la proporción mayor de una distribución de tamaños de nanopartículas.

Las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención que comprenden nanopartículas de plata se pueden hacer con disolventes acuosos o no acuosos. Las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención poseen una vida útil buena y se pueden utilizar para proporcionar superficies con un recubrimiento de nanopartículas metálicas. Las composiciones no acuosas pueden estar basadas en disolventes que tienen un intervalo de puntos de ebullición desde temperatura ambiente hasta por encima de 300°C en algunos fluidos de transferencia térmica. Las composiciones no acuosas de nanopartículas metálicas se pueden preparar mediante la extracción de las nanopartículas desde composiciones acuosas a una fase no acuosa. Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, no acuoso significa medios orgánicos que son generalmente inmiscibles con agua en grandes intervalos de composición, tal como es entendido de forma general por los técnicos en la materia. La cantidad de metal, tal como plata, contenida en las composiciones de nanopartículas se puede ajustar

seleccionando la cantidad deseada de metal en la preparación de la composición inicial. La presente invención utiliza nanopartículas metálicas que son nanopartículas de plata.

5 Se pueden conseguir diferentes cantidades de carga metálica (por cantidad de nanopartículas fijadas) en las superficies, por ejemplo, mediante múltiples tratamientos sucesivos o por inmersión continua del objeto o superficie tratados en una composición uniforme de nanopartículas hasta que se alcanza la cantidad de carga metálica deseada. En general, las composiciones no son viscosas lo que permite la facilidad en el recubrimiento de muchos artículos preformados de manera uniforme y, de este modo, los transforma en artículos con tratamiento metálico. A menudo, las técnicas tales como los procesos de evaporación térmica o de depósito de plasma no son adecuadas para lograr el depósito uniforme de metales, tales como la plata, en el interior de objetos con orificios de radio pequeño y longitudes largas, debido a los gradientes de concentración inherentes. Las composiciones utilizadas en la presente invención recubren o tratan fácilmente estas superficies, además de superficies uniformes y no uniformes, en parte debido a la baja viscosidad y baja tensión superficial de una composición de nanopartículas.

15 Los materiales que pueden ser tratados con plata utilizando los procedimientos y composiciones de la presente invención incluyen, sin que constituyan limitación, catéteres (venosos, urinarios, de Foley o de tratamiento del dolor o variaciones de los mismos), "stents", tapones abdominales, tubos de alimentación, gasas de algodón, vendajes fibrosos para heridas (láminas y cuerdas hechas de alginatos, CMC o mezclas de los mismos, celulosa reticulada o no reticulada), materiales de espuma, matrices de colágeno o proteínas, materiales hemostáticos, películas adhesivas, lentes de contacto, cajas para lentes, vendajes, suturas, mallas para hernias, recubrimientos de heridas de tipo malla, ostomía y otros productos para heridas, hidrogeles, cremas, lociones, geles (a base de agua o base de aceite), emulsiones, liposomas, microsferas, ungüentos, adhesivos, soportes inorgánicos porosos tales como óxido de titanio y los descritos en la patente de EE.UU. No. 4.906.466, polvos de quitosano o quitina, implantes ortopédicos de base metálica, tornillos y placas metálicas, telas sintéticas, fibras o tejidos de nylon o sus mezclas, y fibras de tejido y materiales tejidos y no tejidos, como la seda, rayón, lana, poliéster, acrílico, acetato. Otras superficies, entre las que se incluyen productos de cirugía dental y veterinarios y dispositivos no médicos, hechos de silicona, poliuretanos, poliamidas, acrilatos, cerámica, termoplástico y materiales elastoméricos pueden ser tratados con las composiciones de nanopartículas presente invención. Las composiciones de nanopartículas de la presente invención depositan nanopartículas sobre las superficies, y de este modo las superficies que pueden ser tratadas o recubiertas no se limitan a las enumeradas en la presente memoria descriptiva.

Se contemplan además en la presente invención composiciones de nanopartículas para diferentes superficies poliméricas o metálicas que se pueden preparar a partir de composiciones líquidas. Estas composiciones de recubrimiento se pueden endurecer por la pérdida de disolvente o curar por exposición térmica o radiación. Se da a conocer además en la presente invención composiciones que comprenden las composiciones de nanopartículas que se enseñan en la presente memoria descriptiva en combinación con otros agentes activos y agentes antimicrobianos tales como cristales y zeolitas similares a los descritos en los documentos US 5.049.139 y US 6.248.342.

40 Se dan a conocer diferentes procedimientos para tratar las superficies con las composiciones de nanopartículas de la presente invención. Un procedimiento comprende preparar composiciones de nanopartículas que comprenden nanopartículas, poner en contacto la composición de nanopartículas y la superficie o superficies durante un período de tiempo suficiente y enjuagar la superficie del exceso de composición de nanopartículas y secar la superficie con las nanopartículas adheridas a la misma. Las superficies además pueden ser tratadas con composiciones no acuosas de nanopartículas metálicas. Las nanopartículas metálicas utilizadas en la presente invención son nanopartículas de plata.

En realizaciones no según la presente invención, pueden formarse nanopartículas de plata u otros metales in situ sobre una superficie. Por ejemplo, un procedimiento comprende proporcionar una suspensión que comprende partículas finamente dispersas de un compuesto de plata u otro metal en la que se sumerge una superficie o entra en contacto con la suspensión, seguido de añadir un agente reductor durante un período especificado de tiempo o hasta que el compuesto de plata o metálico se reduce a nanopartículas, que son predominantemente monodispersas, y las nanopartículas se unen o adhieren a la superficie.

55 Las composiciones de nanopartículas dadas a conocer en la presente invención se pueden utilizar en otras composiciones en las que se desea un ambiente antimicrobiano o un ambiente anti-ensuciamiento o en las que sería útil una reducción en el crecimiento microbiano, o una reducción en olor. Por ejemplo, las composiciones de nanopartículas de plata se pueden añadir a pinturas, cosméticos, en apósitos para heridas para el control del olor de exudados de la herida, en composiciones dentales, en productos utilizados en cirugía intestinal o vascular, productos de higiene oral, productos de baño, productos textiles, recubrimientos, adhesivos basados en polímeros naturales o sintéticos, productos de pintura, películas poliméricas, artículos de papel, cuero, caucho y plástico. Además, artículos intermedios y acabados tales como hilos o rollos de tela se pueden ser convertir en antimicrobianos.

Otras aplicaciones para las composiciones de nanopartículas de plata de la presente invención son la catálisis de la oxidación de olefinas, la reducción catalítica de peróxido de hidrógeno, como suspensiones de pulido, disipación de la carga estática de superficies, aumento de la conductividad térmica de líquidos, aumento de la conductividad

eléctrica, en la preparación de apantallamientos de frecuencias de radio o de radiación similar, y en química analítica para la espectroscopia Raman de superficie mejorada.

5 Según la presente invención, las soluciones de nanopartículas de plata se utilizan para convertir una superficie elastomérica en eléctricamente conductora o convertir un artículo o superficie que está en contacto con un fluido, resistente a la formación de biopelícula.

10 Las composiciones de nanopartículas utilizadas en la presente invención se preparan por procedimientos relativamente sencillos, son en base agua o base disolvente, poseen una vida útil larga (casi un año) y se pueden preparar en grandes volúmenes y, de este modo, el proceso de producción es escalable. Los componentes de las composiciones son relativamente no peligrosos y se pueden lavar de las superficies tratadas para dejar en ellas las nanopartículas. Las composiciones de nanopartículas pueden ser ópticamente transparentes, no viscosas y pueden ser almacenadas durante largos períodos de tiempo a temperatura ambiente, no requieren condiciones especiales de conservación, son resistentes a la decoloración cuando se exponen a la luz, son térmicamente estables, considerablemente estables a los ácidos y bases, y son capaces de soportar ciclos térmicos y centrifugación convencional.

20 Las composiciones utilizadas en la presente invención pueden comprender nanopartículas de plata. Los compuestos de plata a partir de los que se preparan las nanopartículas de la presente invención pueden comprender cualquier tipo de anión, incluyendo aniones inorgánicos u orgánicos. Estos aniones pueden ser orgánicos, e incluyen, sin que constituyan limitación, los que se describen en las solicitudes PCT números de serie PCT/US05/27260 y PCT/US05/27261, tales como aniones orgánicos imídicos, sacarina y sacarinos.

25 Las nanopartículas utilizadas en la presente invención se preparan mediante la combinación de un disolvente, que puede ser agua o una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles conocidos, generalmente menos de 35% v/v de alcohol, un estabilizante que puede ser un polímero y/o un surfactante, un compuesto de plata y un agente reductor. Un agente surfactante capaz de prevenir la aglomeración de las partículas, tales como un surfactante aniónico, no iónico o anfótero. Entre los disolventes orgánicos miscibles en agua conocidos se incluyen alcoholes menores (C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>) de cadena lineal o ramificados, acetona, tetrahidrofurano, formamida, dimetil formamida, acetamida y otros disolventes similares. Entre los agentes reductores, que se cree que desencadenan la formación de nanopartículas en solución, se incluyen compuestos químicos orgánicos monoméricos o poliméricos que comprenden uno o más grupos electrodonadores con átomos de nitrógeno sustituidos o no sustituidos, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, trietanolamina y N,N,N',N'-tetrametiletildiamina (TEMED).

35 Las composiciones de nanopartículas de plata acuosas se pueden estabilizar con un polímero. El polímero puede ser un homopolímero o copolímero y puede ser sintético o natural y es generalmente soluble en agua. Entre los ejemplos que no constituyen limitación de polímeros están aquellos que comprenden fragmentos amida o amidas sustituidas, nitrógeno primario, secundario o terciario, y uretano en la cadena principal o cadenas secundarias.

40 Las superficies tratadas adquieren una coloración que aumenta en intensidad a medida que se depositan más nanopartículas. Se da a conocer en la presente invención un procedimiento para crear un aspecto superficial más blanco para superficies tratadas, mediante la aplicación a una superficie tratada con nanopartículas de una solución de peróxido de hidrógeno, el lavado de la solución y el secado de la superficie.

45 Las composiciones de plata antimicrobianas tienen utilidad no sólo en proporcionar una propiedad antimicrobiana a los productos sanitarios, sino que además pueden reducir el olor que causan las bacterias en artículos, entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, productos de calcetería tales como medias, calcetines, ropa interior, ropa de natación, ropa para cazadores y excursionistas, ropa de esquí, ropa deportiva para una variedad de deportes, para fines de desinfección, se pueden utilizar en el hogar o productos de consumo, tales como productos de baño y cocina, filtros para humidificadores, cortinas de baño, tablas de cortar, estropajos, esponjas de baño y piedras pómez. Las composiciones que se dan a conocer en la presente invención pueden utilizarse además para tratar una espuma o matriz porosa que puede ser añadida a agua no potable para desinfectarla. En la industria de la construcción, para el control de la formación de moho y hongos en los hogares, se pueden rociar las estructuras de madera durante la construcción con las composiciones de plata antimicrobianas que se dan a conocer en la presente invención. La producción de materiales elastoméricos eléctricamente conductores se realiza de acuerdo con la presente invención haciendo que las nanopartículas se adhieran a dichos materiales elastoméricos.

60 La presente invención prevé además la utilización de composiciones de metales radiactivos (por ejemplo <sup>110m</sup>Ag<sup>+</sup>) y sus procedimientos de preparación y sus utilizaciones, por ejemplo, en artículos que pueden ser utilizados como trazadores. Las composiciones de nanopartículas de la presente invención pueden ser además el material de partida para la producción de polvos de nanopartículas secos adecuados para muchas utilizaciones en ciencia de materiales y aplicaciones metalúrgicas.

## DESCRIPCIÓN BREVE DE LAS FIGURAS

- 5 La figura 1 muestra un espectrograma representativo obtenido mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de una composición acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.
- La figura 2 muestra un espectrograma representativo obtenido por análisis espectroscópico de UV-Visible de una composición de nanopartículas de plata no acuosa que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, en el que el disolvente comprende cloroformo.
- 10 La figura 3 muestra una micrografía electrónica de transmisión representativa de una composición acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.
- La figura 4 muestra la distribución de tamaños de partículas de una composición acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.
- 15 La figura 5 muestra una micrografía electrónica de transmisión representativa de una composición de nanopartículas de plata no acuosa que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, en la que el disolvente comprende cloroformo.
- 20 La figura 6 muestra la distribución de tamaños de partículas de una composición no acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, en la que el disolvente comprende cloroformo.
- La figura 7 muestra espectrogramas representativos obtenidos por análisis espectroscópico de UV-Visible de una composición acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, en la que, tal como se indica en la figura, la composición de nanopartículas de plata acuosa fue de reciente preparación (4 h) o se analizó después de un almacenamiento a aproximadamente 25°C durante aproximadamente 11 meses.
- 25 La figura 8 muestra espectrogramas representativos obtenidos por análisis espectroscópico de UV-Visible de varias composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, que se preparan a partir de diferentes sales sódicas.
- 30 La figura 9 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de varias composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, que se preparan a partir de diferentes sales sódicas, en las que las diferentes composiciones acuosas de nanopartículas de plata comprenden el anión indicado.
- 35 La figura 10 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de varias composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, que se preparan a partir de diferentes sales sódicas, en las que las diferentes composiciones de nanopartículas de plata acuosas comprenden Tween 20 (CAS No. 9005-64-5;  $C_{58}H_{114}O_{26}$ ; conocido alternativamente como polioxietileno (20) monolaurato de sorbitán) a las concentraciones indicadas (g/l).
- 40 La figura 11 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de varias composiciones acuosas de nanopartículas de plata que se pueden utilizar de acuerdo con la presente invención, en las que las diferentes composiciones de nanopartículas de plata acuosas se prepararon a partir de soluciones que comprenden nitrato de plata a una concentración fija de 0,1 M y sacarinato sódico en las concentraciones tal como se indica.
- 45 La figura 12 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de varias composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, en las que las composiciones de nanopartículas de plata acuosas se prepararon a partir de soluciones que comprenden nitrato de plata en las concentraciones tal como se indica.
- 50 La figura 13 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, en las que las composiciones de nanopartículas de plata acuosas se prepararon a partir de soluciones que comprenden TEMED (CAS No. 110-18-9;  $C_6H_{16}N_2$ ; conocido alternativamente como N,N,N',N'-tetrametiletildiamina) adicionado en los volúmenes indicados.
- 55 La figura 14 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de composiciones acuosas de nanopartículas de plata que pueden utilizarse de acuerdo con la presente invención, en las que las composiciones de nanopartículas de plata acuosas se prepararon mediante la adición inversa a partir de soluciones que comprenden la adición de nitrato de plata en los volúmenes indicados.
- 60 La figura 15 muestra espectrogramas representativos obtenidos mediante análisis espectroscópico de UV-Visible de una composición no acuosa de nanopartículas de plata que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención,
- 65

en la que, el disolvente comprendía cloroformo y, tal como se indica en la figura, la composición no acuosa de nanopartículas de plata antimicrobiana fue bien de reciente preparación (4 h) o se analizó después de almacenamiento a, aproximadamente, 25°C durante, aproximadamente, 3 meses.

5 La figura 16 muestra un experimento representativo midiendo la liberación de plata no radiactiva ("normal") y radiactiva de una superficie de nylon que comprende una composición de nanopartículas de plata antimicrobiana que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.

10 La figura 17 muestra resultados representativos obtenidos para el ensayo de formación de biopelículas relativa en las muestras de tubos de nylon que comprenden una composición de nanopartículas de plata antimicrobiana que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención.

15 La figura 18 muestra espectrogramas representativos obtenidos por análisis espectroscópico de UV-Visible de una composición acuosa de nanopartículas de plata antimicrobiana que puede utilizarse de acuerdo con la presente invención, en la que varias composiciones de nanopartículas de plata antimicrobiana acuosas se prepararon a partir de soluciones que comprenden diferentes agentes surfactantes tal como se indica.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

20 La presente invención se refiere a procedimientos de utilización de composiciones que comprenden nanopartículas de plata. Las composiciones que comprenden nanopartículas pueden comprender soluciones acuosas o soluciones no acuosas. Las nanopartículas de las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención son generalmente de tamaño uniforme, generalmente esféricas, y están preformadas. Entre los procedimientos para utilizar las composiciones según la presente invención están los procedimientos para convertir una superficie  
25 elastomérica en eléctricamente conductora, o los procedimientos de convertir un artículo o superficie, en contacto con un fluido, en resistente a la formación de biopelícula. Los procedimientos dados a conocer en la presente invención pueden proporcionar dispositivos médicos que son antimicrobianos durante un período de tiempo prolongado y proporcionar procedimientos para el tratamiento o recubrimiento de dispositivos médicos y materiales para hacerlos antimicrobianos, y para proporcionar un intervalo de cantidades de plata a las superficies. La plata se  
30 puede utilizar para formar nanopartículas con un tamaño promedio de  $\leq 50$  nm de diámetro que son generalmente esféricas.

35 Las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención están hechas de productos químicos que son relativamente no peligrosos. Las composiciones de nanopartículas metálicas de la presente invención pueden ser en base agua y prepararse mediante un proceso en húmedo. A diferencia de la evaporación térmica y otros procesos basados en vacío que producen en seco nanopulvos de plata, el proceso en húmedo produce nanopartículas de plata que permanecen en solución, a diferencia de los polvos secos que pueden tener el riesgo de polvo peligroso. Las nanopartículas metálicas utilizadas según la presente invención son nanopartículas de  
40 plata.

45 Una composición de nanopartículas que se puede utilizar en la presente invención comprende plata, nanopartículas con un tamaño promedio  $\leq 50$  nm de diámetro que son generalmente esféricas y que tienen una distribución de tamaños de partículas relativamente estrecha. Aunque la mayoría de las partículas son esféricas, se pueden formar además otros tipos de formas y estar presentes en las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención.

50 Después de la formación de nanopartículas, las nanopartículas metálicas pueden impartir un color característico a la superficie o artículo tratado. Por ejemplo, las nanopartículas de plata imparten un color de amarillo a amarillo ámbar característico, dependiendo de la concentración de nanopartículas presentes. Cuando se examinan por espectroscopia de UV-VIS las composiciones de nanopartículas de plata producen un espectro característico (figura 1) que tiene una longitud de onda máxima alrededor de 420-425 nm. De acuerdo con la física de las nanopartículas, el color es debido a la banda de resonancia del plasmón asociado con las nanopartículas de plata esféricas que tienen un tamaño entre 5 y 10 nm. Incluso después de aumentar la concentración de plata de partida, el valor pico de 420-425 nm se mantiene sin cambios. Esto sugiere que el tamaño promedio de partícula obtenido en las  
55 composiciones es relativamente independiente de la concentración de partida de las nanopartículas de plata. Con un aumento en el tamaño de nanopartículas los picos de absorción tienden a un desplazamiento hacia el rojo a una longitud de onda mayor. El tipo de agente estabilizante utilizado puede afectar además a la longitud de onda máxima y al tamaño de partículas promedio y a la distribución. En el caso de una composición estabilizada mediante poliacrilamida, el máximo a longitud de onda a 445 nm sugiere que el tamaño promedio de las nanopartículas es algo mayor que la composición estabilizada por Polisorbato 20. Las composiciones de nanopartículas de la presente  
60 invención generalmente muestran sólo un único pico en la espectroscopia de UV-VIS.

65 Utilizando la fórmula siguiente, sobre la base de unidad de masa, se puede calcular el área superficial disponible de un ejemplo de las nanopartículas de plata de la presente invención

$$\text{Área superficial} = 6 / [\text{densidad} \times \text{diámetro de partícula}]$$

El área superficial disponible por gramo unidad para una partícula de 15 nm de diámetro es  $3,81 \cdot 10^5$  por  $\text{cm}^2/\text{g}$ . El área superficial para otras nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención se puede determinar fácilmente.

Se contemplan en la presente invención composiciones no acuosas. No acuoso significa que el componente disolvente de la composición de nanopartículas es no acuoso, tal como disolventes orgánicos, aquellos que no son miscibles con agua tales como alcanos clorados, ésteres de ácidos carboxílicos (acetato de etilo, acetato de butilo), ésteres de etilenglicol, propilenglicol, tolueno, xileno, alquenos inferiores, y esta lista no es exhaustiva. En general, los disolventes no acuosos son de naturaleza no polar, aunque pequeñas cantidades de agua pueden estar presentes. Aunque los disolventes sean inmiscibles con agua tienen una cierta solubilidad en agua finita y de manera similar el agua tendrá una solubilidad finita en el disolvente orgánico. Generalmente, el agua disuelta en un disolvente orgánico será inferior a 5% v/v. Los disolventes no acuosos pueden ser puros o pueden ser mezclas de componentes binarios o múltiples. Por ejemplo, un disolvente puede ser cloroformo puro o puede ser una mezcla de cloroformo y acetato de etilo (una mezcla binaria) o puede ser una mezcla de cloroformo, acetato de etilo y tolueno (mezcla ternaria o de múltiples componentes). Además, un disolvente puede ser polar (aprótico o prótico) o no polar. Estos son útiles en aplicaciones en las que no se pueden utilizar composiciones acuosas de plata. Las composiciones no acuosas pueden estar basadas en disolventes que tienen una gama de puntos de ebullición desde temperatura ambiente hasta por encima de  $300^\circ\text{C}$  en algunos fluidos de transferencia térmica.

Un ejemplo de una composición no acuosa comprende cloroformo como disolvente. La figura 2 muestra el espectro de UV-VIS de dicha composición con un pico máximo de  $\sim 430\text{-}435$  nm, se produce un ligero desplazamiento hacia el rojo en el espectro en comparación con una composición acuosa. En todos los demás aspectos, el espectro es idéntico al de una composición acuosa. El pequeño desplazamiento hacia el rojo del pico de absorción ( $<5$  nm) ha sido previamente descrito en la literatura publicada (Wang y otros, Langmuir, vol. 14, págs. 602 (1998)). No se atribuye sin embargo a un aumento del tamaño promedio de las nanopartículas de plata, sino más probablemente al resultado de cambios en la polaridad del disolvente que puede desplazar la banda de resonancia de plasmón a la derecha. Además, no es posible tampoco un cambio espontáneo en el tamaño de partícula simplemente como resultado de la operación de extracción para arrastrar las nanopartículas de plata desde la fase acuosa a la fase no acuosa.

Una micrografía TEM de nanopartículas de plata se presenta en la figura 3. La mayoría de las nanopartículas de plata en las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención están generalmente cerca de la esfericidad aunque ocasionalmente algunas caras planas pueden estar presentes. Las nanopartículas de plata que se muestran se prepararon en medio acuoso utilizando Polisorbato 20, sacarinato de plata y TEMED. Al medir el diámetro de, como mínimo, 100 partículas en la imagen TEM, se obtuvo una estimación de la distribución del tamaño de las nanopartículas de plata. La distribución del tamaño de partículas correspondiente de nanopartículas de plata en medio acuoso se presenta en la figura 4 y muestran un tamaño promedio de  $\sim 15$  nm. La figura 5 muestra la imagen TEM de nanopartículas de plata a partir de una composición no acuosa. Las nanopartículas se prepararon en primer lugar en un medio acuoso y después se extrajeron en un disolvente no acuoso, cloroformo. Algunas gotas de solución de cloroformo que comprende las nanopartículas de plata se secaron en una rejilla de cobre estándar. La mayoría de las nanopartículas de plata en las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención están generalmente cerca de la esfericidad. La figura 6 muestra la distribución del tamaño de nanopartículas de plata en un medio no acuoso con un tamaño promedio de aproximadamente 11-12 nm con todas las partículas más pequeñas que 25 nm. El tamaño promedio de las nanopartículas de plata en una composición no acuosa es bastante cercano al tamaño promedio en un medio acuoso. Este hecho no es sorprendente cuando se tiene en cuenta que las nanopartículas de plata en el medio no acuoso se extrajeron desde una solución acuosa.

Para ser comercialmente factibles, las composiciones antimicrobianas de la presente invención deben poseer una vida útil razonable. La figura 7 compara los espectros de UV-VIS de una composición acuosa recién preparada y después del envejecimiento de la composición a temperatura ambiente ( $25^\circ\text{C}$ ) durante casi un año. No hay casi ninguna diferencia entre los dos, lo que sugiere ningún cambio en el tamaño de las partículas o distribución de tamaño de partícula. Los datos demuestran claramente que las composiciones acuosas de la presente invención poseen una vida útil excelente.

Una larga vida útil no se limita sólo a las composiciones acuosas de la presente invención, sino que se extiende además a las composiciones no acuosas. La composición no acuosa se ensayó en cloroformo durante más de 3 meses mediante espectroscopia de UV-VIS y no se encontró ningún cambio en la forma del espectro o en el pico de longitud de onda.

Además de las utilidades para proporcionar artículos médicos y no médicos antimicrobianos, las composiciones de nanopartículas de plata tanto acuosas como no acuosas se pueden utilizar para proporcionar propiedades antimicrobianas a composiciones en base fluida. Entre los ejemplos que no constituyen limitación de composiciones fluidas se incluyen adhesivos, aerosoles, soluciones desinfectantes de utilización doméstica o composiciones tales como las descritas en el documento US 4.915.955, composiciones de recubrimiento para productos de madera interior y exterior, y lubricantes personales.

Las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención pueden comprender una amplia gama de cantidades de plata, se hace referencia como la carga de plata. Diferentes cantidades de plata en las composiciones puede lograrse simplemente mediante la utilización de las cantidades deseadas de los compuestos de plata durante la producción. Por ejemplo, sería lógico esperar una mayor cantidad de depósito de nanopartículas de plata cuando los artículos o superficies no tratadas se tratan con composiciones de nanopartículas que comprende un mayor número de nanopartículas de plata y viceversa. Alternativamente, se puede lograr una cantidad incremental de carga de plata sobre una superficie tratada con plata mediante un tratamiento secundario utilizando una composición de plata que tiene una menor cantidad de plata. Utilizando una composición de nanopartículas que tiene una cantidad de plata particular, se puede rociar o sumergir un artículo o superficie varias veces para conseguir una carga más elevada de plata en el artículo. Cada inmersión o pulverización sucesiva provocaría un aumento incremental en la carga de plata hasta que se alcanza el nivel deseado. Generalmente, las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención no son viscosas o tienen bajas viscosidades y permiten el recubrimiento o contacto uniforme de las superficies, superficies particulares con características de tamaño microscópico y volviéndolas antimicrobianas o funcionales para otros fines.

El contenido de plata de las composiciones de nanopartículas se puede ajustar mediante una variedad de procedimientos. Se puede seleccionar inicialmente la cantidad deseada del compuesto metálico o diluir una composición de nanopartículas que tiene una cantidad conocida de nanopartículas metálicas. El diluyente añadido puede comprender agua y puede o no puede comprender otros componentes tales como surfactantes u otros disolventes miscibles. El contenido metálico se puede incrementar mediante la concentración de las composiciones de nanopartículas mediante la eliminación del disolvente por medios conocidos por los técnicos en la materia. Se puede eliminar la mayor parte del disolvente de la composición de las nanopartículas, y rediluir la para regenerar la composición de nanopartículas a un volumen diferente del volumen original, sin causar que las nanopartículas se aglomeren.

Las nanopartículas metálicas que se pueden utilizar en la presente invención se forman a partir de compuestos de plata muy poco solubles en agua formados con una variedad de aniones tanto inorgánicos como orgánicos. Sin embargo, incluso los compuestos altamente solubles en agua se pueden utilizar en la práctica de la presente invención. Compuestos metálicos con aniones orgánicos imídicos son útiles, y aunque se dan muchos ejemplos con el sacarinato de plata, la presente invención comprende cualquier compuesto metálico que formará nanopartículas en los procedimientos dados a conocer en la presente memoria descriptiva. Compuestos metálicos que tienen aniones orgánicos imídicos son el objeto del documento PCT/US2005/27260. Compuestos de plata con derivados de la sacarina se pueden utilizar de forma adecuada. Pueden utilizarse además otros compuestos metálicos, preparados mediante la reacción de sales metálicas solubles con compuestos con grupos metileno activos, por ejemplo, acetilacetato y sus derivados.

En una realización de la presente invención, los compuestos antimicrobianos comprenden compuestos de plata representados por:

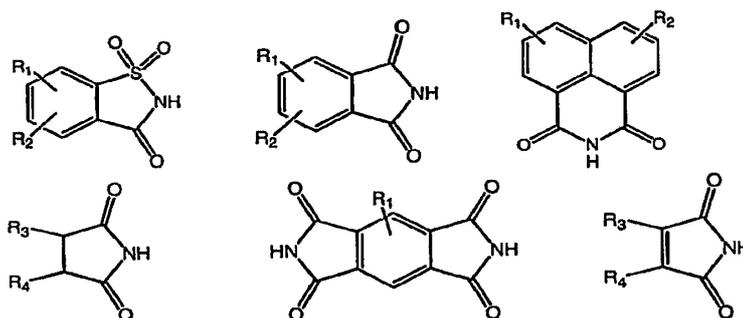
$M^+X_{(n)}$  en los que, M es un metal, tal como plata, cobre, cinc, platino, rodio, iridio o paladio, n es 1 o más y X se selecciona entre A, B o C, en los que  $R_1$  y  $R_2$  son -P o -WP; y

W es un enlazador de cadena alquílica ramificada de 1-27 átomos de carbono, de cadena alquílica lineal de 1-27 átomos de carbono, monoéteres que contienen 2-20 átomos de carbono y poliéteres que contienen 2-20 átomos de carbono; y

P es hidrógeno, átomos de halógeno, haloalquilo, amida, sulfato, fosfato, amonio cuaternario, hidroxilo, hidroximetilo, fosfonato, amino, carboxilo, carboximetilo, carbonilo, acetilo, éster de succinimidilo, isotiocianato, isocianato, yodoacetamida, maleimida, haluro de sulfonilo, fosforamidito, alquilimidato, arilimidato, haluro de ácido, hidracinas sustituidas, hidroxilaminas sustituidas, carbodiimidias, ciano, nitro, fluorometilo, nitrofenilo, sulfonamida, alqueno o alquino; y

$R_3$  y  $R_4$  son hidrógeno, alquilo lineal con  $C_1$ - $C_8$  átomos de carbono, opcionalmente acabado en grupos arilo o arilo sustituido, alquilo ramificado con  $C_1$ - $C_8$  átomos de carbono, fenilo, fenilo sustituido, bencilo, bencilo sustituido y fluorometilo; y

A es uno de los siguientes:



y

5 B es una de las siguientes

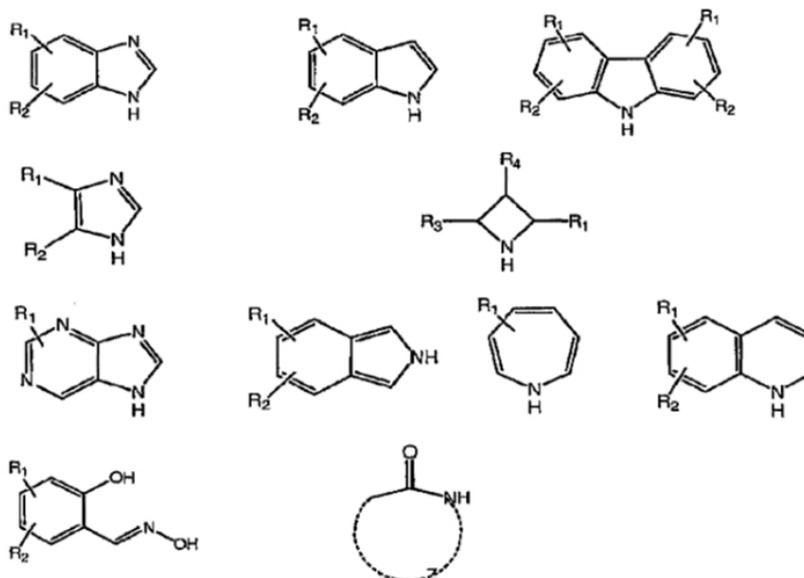


10 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son -P y -WP tal como se ha descrito anteriormente, y W es un enlazador tal como se ha descrito anteriormente, y R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> son tal como se han descrito anteriormente. C = behenato o bis (2-etilhexil) sulfosuccinato.

Otra realización de la presente invención comprende complejos de plata

15  $M^+[Y]_n$

en la que M es un metal, tal como plata, cobre cinc, platino, rodio, iridio o paladio, n es 1 o más; e Y es lo siguiente:

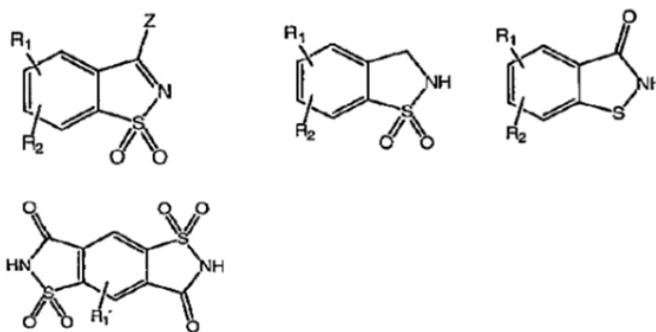


20 en las que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> se seleccionan del grupo que comprende -P y -WP; tal como se han descrito anteriormente, y W es un enlazador tal como se ha descrito anteriormente. R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se han descrito anteriormente y Z es alquilo C<sub>6</sub> ó C<sub>8</sub>.

Otra realización de la presente invención comprende lo siguiente

25  $M^+[Y]_n$

en la que M es un metal, tal como plata, cobre, cinc, platino, rodio, iridio o paladio, N es 1 o más y Y'- es lo siguiente:



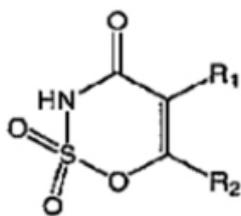
5 en las que  $R_1$  y  $R_2$  se seleccionan del grupo que comprende -P y -WP; tal como se han descrito anteriormente, y W es un enlazador tal como se ha descrito anteriormente.  $R_3$  y  $R_4$  se han descrito anteriormente y Z es amino, alquilamino, cloro, o HNX, en el que X en HNX comprende arilo, hidroxilo, amino,  $NHC_6H_5$ , o  $NHCONH_2$ . Otros ligandos que forman compuestos de plata que se pueden utilizar en la presente invención comprenden los siguientes que se muestran en la Tabla 1:

TABLA 1

ID	Nombre	Estructura	ID	Nombre	Estructura
1.01	1,1-Dioxo-1,2-dihidro-1 $\lambda^6$ -benzo[ $\alpha$ ]isotiazol-3-ona		1.06	Pirimidina-2,4,6-triona	
1.02	Pirrolo[3,4-f]isoindolo-1,3,5,7-tetraona		1.07	2-Tioxo-dihidropirimidina-4,6-diona	
1.03	Aciridina		1.08	Pirrolo-2,5-diona	
1.04	Acetidina		1.09	Imidazolo-2,4-diona	
1.05	Isoindolo-1,3-diona		1.10	Benzo[d]isoquinolina - 1,3-diona	

10 Las nanopartículas pueden estar hechas de un único compuesto de plata o de mezclas de compuestos de plata. Por ejemplo, una mezcla puede comprender compuestos de plata que tienen solubilidades en agua altas y bajas. Además, la mezcla binaria puede comprender un intervalo del 0 a 100% del compuesto de plata débilmente soluble en agua. Por ejemplo, al preparar las nanopartículas de plata, se puede añadir sacarinato sódico a sólo el 80% de la cantidad requerida para reaccionar con nitrato de plata y, a continuación, añadir TEMED y de este modo sucesivamente. Por lo tanto en la mezcla, existe nitrato de plata (sal soluble) y sacarinato de plata (sal débilmente soluble) conjuntamente. Del mismo modo, se pueden pesar formas en polvo de nitrato de plata y propionato de plata en cualquier proporción deseada (del 0% de nitrato de plata al 100%).

20 Compuestos metálicos para su utilización en procedimientos de la presente invención en los que el compuesto es  $X+Y^-$ , en el que X es plata, e Y es acesulfamo, o derivados del mismo.



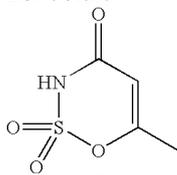
5 R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> son un átomo de hidrógeno, opcionalmente un grupo alquilo ramificado que tiene de uno a 20, o hasta 10 átomos de carbono, un radical hidrocarburo aromático que tiene hasta 10 átomos de carbono, o un radical acilo alifático que tiene de dos a cuatro átomos de carbono, R<sub>2</sub> es un grupo alquilo opcionalmente ramificado que tiene hasta 20 átomos de carbono, o hasta 10 átomos de carbono, o un radical hidrocarburo aromático que tiene hasta 10 átomos de carbono, y en la que R<sub>1</sub> y R<sub>2</sub> además pueden estar enlazados para formar un anillo isocíclico que opcionalmente puede estar sustituido por otros radicales hidrocarbonados...Además, se incluyen las sales de los compuestos de esta fórmula. Los compuestos adicionales se muestran en la Tabla 2.

10

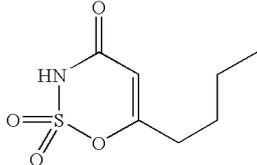
**Nombre**

3,4-dihidro-6-metil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido

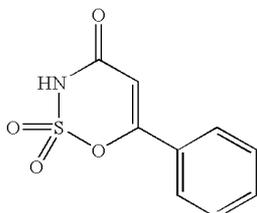
**Estructura**



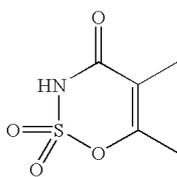
3,4-dihidro-6-n-butil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



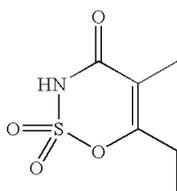
3,4-dihidro-6-fenil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



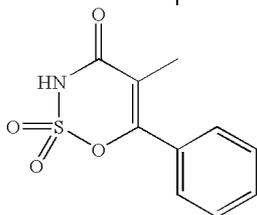
3,4-dihidro-5,6-dimetil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



3,4-dihidro-5-metil-6-etil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



3,4-dihidro-5-metil-6-fenil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido

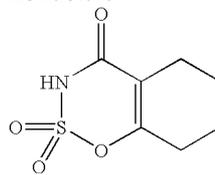


**TABLA 2**

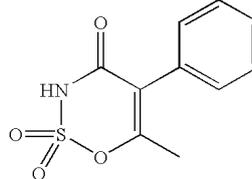
**Nombre**

3,4-dihidro-5,6-tetrametilen-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido

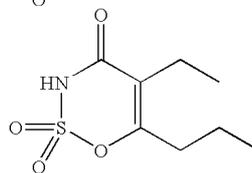
**Estructura**



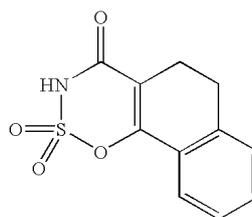
3,4-dihidro-5-fenil-6-metil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



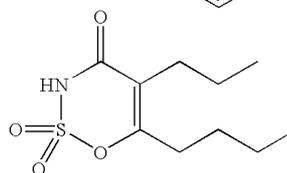
3,4-dihidro-5-etil-6-n-propil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



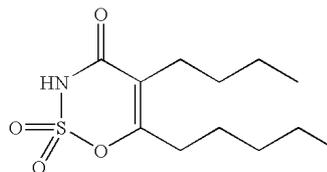
3,4-dihidro-5,6-[2,1-(3,4-dihidro)-nafto]-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido



3,4-dihidro-5-n-propil-6-n-butil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido

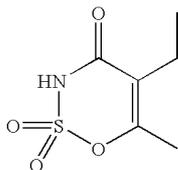


3,4-dihidro-5-n-butil-6-n-amil-1,2,3-oxatiacin-4-ona-2,2-dióxido

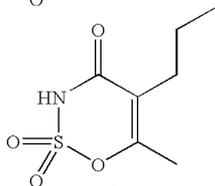


**Nombre**  
3,4-dihidro-5-etil-6-  
metil-1,2,3-  
oxatiacin-4-ona-  
2,2-dióxido

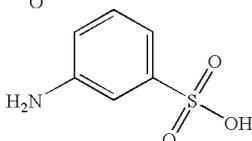
**Estructura**



3,4-dihidro-5-n-  
propil -6-metil-  
1,2,3- oxatiacin-4-  
ona-2,2-dióxido

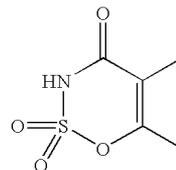


Ácido 3-amino-  
bencenosulfónico

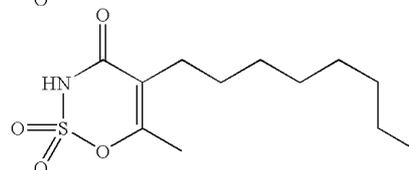


**Nombre**  
3,4-dihidro-5-isopropil-  
6-metil-1,2,3-  
oxatiacin-4-ona-2,2-  
dióxido

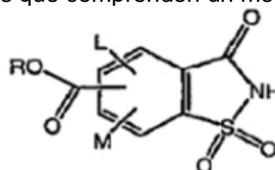
**Estructura**



3,4-dihidro-5-n-octil-6-  
metil-1,2,3- oxatiacin-  
4-ona-2,2-dióxido

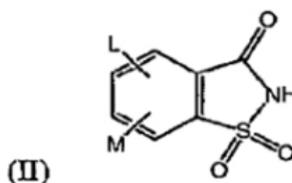


La presente invención puede utilizar compuestos metálicos que comprenden un metal y ácidos sacarínocarboxílicos



o ésteres de ácidos sacarínocarboxílicos de la fórmula: (I)

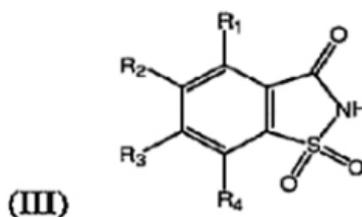
5 en la que los sustituyentes tienen los siguientes significados: L y M son hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, nitro, trifluorometilo y cloro; y, R es H o alquilo con 1-6 átomos de carbono. La presente invención se refiere además a derivados de sacarina de la fórmula:



10 en la que los L y M se seleccionan independientemente entre hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, nitro, trifluorometilo y cloro.

La presente invención puede utilizar compuestos metálicos que comprenden un metal y derivados de sacarina de la fórmula:

15



en la que R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub> y R<sub>4</sub> se seleccionan independientemente de hidrógeno, alquilo, alcoxi, ciano, alquilsulfonilo, nitro, trifluorometilo y cloro.

20

Las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención comprenden un disolvente, y el disolvente puede ser agua o una mezcla de agua y disolventes orgánicos miscibles conocidos, un agente estabilizante que puede ser un polímero y/o un surfactante, un compuesto metálico, tal como un compuesto de plata y un agente reductor. El disolvente puede ser agua o una mezcla. Si el disolvente es una mezcla en la que el contenido de agua puede variar entre 55% v/v y 95% v/v, la mezcla puede ser cualquiera de los disolventes orgánicos miscibles en agua entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, alcoholes inferiores (C<sub>1</sub>-C<sub>8</sub>) de cadena lineal o ramificados, acetona, tetrahidrofurano, formamida, dimetilformamida, acetamida y otros disolventes similares. Si el agente de estabilización utilizado es un agente surfactante, son útiles surfactantes entre los que se incluyen, sin que constituyan limitación, polisorbatos o Tweens. Cualquier surfactante adecuado puede ser utilizado. Entre los agentes

25

- reductores, agentes que se cree que desencadenan la formación de nanopartículas de plata en la solución se incluyen, sin que constituyan limitación, aminas terciarias, secundarias y terciarias, diaminas primarias, secundarias y primarias, homopolímeros o copolímeros que tienen fragmentos de amina primaria, amina secundaria y amina terciaria. Los compuestos de amina pueden ser alifáticos o aromáticos. Del mismo modo, se pueden utilizar además amidas alifáticas y aromáticas primarias y sustituidas y análogos poliméricos de amida. Se puede utilizar además una amida aromática tal como dietil toluamida, conocida como DEET. Otros agentes reductores son trietanolamina y N,N,N',N'-tetrametilendiamina (TEMED). Se pueden utilizar además compuestos poliméricos que tienen un fragmento de TEMED u otras aminas en la cadena colgante o en la cadena principal como agente reductor.
- El agente estabilizante puede ser un polímero, y se puede utilizar o no un agente surfactante además del polímero. El polímero puede ser un homopolímero o copolímero y puede ser sintético o de origen natural. Entre los ejemplos que no constituyen limitación de polímeros o copolímero adecuados para utilización como estabilizantes en las composiciones se incluyen polímeros formados a partir de acrilamida y sus derivados, metacrilamida y sus derivados, poliamidas, poliuretanos, polímeros que no tienen una cadena principal particular, pero con segmentos de uretano o grupos amina terciaria en las cadenas laterales, otros polímeros de naturaleza predominantemente polar o copolímeros que tienen una parte que se deriva de comonómeros polares. Entre los ejemplos se incluyen, sin que constituyan limitación, acrilamida, metacrilamida, acrilamidas sustituidas (es decir  $-\text{CONH}_2$  se sustituye por  $\text{CON}(\text{R}1)_2$ , metacrilamidas sustituidas, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilonitrilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropano sulfónico y sus sales (sodio, potasio, amonio), 2-vinilpirrolidona, 2-viniloxazolina, acetato de vinilo, anhídrido maleico y otros. Aunque no se desea estar ligado por ninguna creencia particular, se cree que la estabilidad se consigue mediante el impedimento estérico debido a la presencia de cadenas de polímero de tal manera que se suprime la aglomeración de las partículas y su crecimiento.
- Las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención son bastante estables a pH bajo, así como a un pH elevado. Los ácidos que se pueden añadir a las composiciones de plata antimicrobianas son ácidos orgánicos que incluyen análogos poliméricos tales como ácido poliacrílico, ácido acético, ácido cítrico y ácidos similares, aunque la adición de >10% de ácido nítrico va a destruir las composiciones mediante la disolución de las nanopartículas de plata. El ácido nítrico en una concentración por debajo del 10% además destruirá las composiciones con el tiempo. La adición de una solución de amoníaco al 10% v/v no afecta a las composiciones de nanopartículas de plata (es decir, no se ve ningún cambio de color).
- El contenido de plata, como nanopartículas, de las composiciones se puede ajustar al principio mediante la selección de la cantidad inicial del compuesto de plata en la fabricación de las nanopartículas o por dilución de la composición después de preparar las nanopartículas. La absorbancia de la nanopartículas de plata composiciones obtenidas utilizando bajas concentraciones de sal de plata no puede llegar a 2,0. Sin embargo, la absorbancia de las composiciones preparadas con soluciones concentradas de sal de plata puede ser extremadamente elevada lo que requiere muy alta dilución (>100 veces) para lecturas de absorbancia por debajo de 2. De igual manera que el ácido nítrico puede destruir las composiciones de nanopartículas de plata por disolución, la adición de ciertos disolventes miscibles en agua provoca que las nanopartículas se aglomeren y precipiten. El contenido de plata se puede aumentar mediante la concentración de las composiciones por eliminación del disolvente por medios conocidos por los técnicos en la materia. De hecho, se puede eliminar la mayor parte del disolvente de las composiciones, rediluir para regenerar la composición a su estado original sin causar aglomeración significativa de nanopartículas de plata.
- Las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención comprenden nanopartículas de plata y pueden comprender además compuestos débilmente solubles de plata. En el curso de la preparación de nanopartículas, una sal de plata puede formarse in situ que puede no convertirse en nanopartículas de plata durante el período de reacción. Composiciones de plata, en las que la plata puede o puede no estar presente como traza de una sal que no ha reaccionado están todavía dentro del alcance de la presente invención.
- Otra realización de las composiciones de plata antimicrobianas que se pueden utilizar en la presente invención es una composición de plata antimicrobiana no acuosa. Los técnicos en la materia han reconocido que es difícil producir nanopartículas de plata estables en un medio no acuoso (Zeiri y Efrima, J. Phys. Chem., Vol. 96, págs. 5908-5917 (1992)). Las composiciones no acuosas de nanopartículas de plata que se pueden utilizar en la presente invención se pueden preparar mediante la extracción de las nanopartículas desde composiciones acuosas a una fase no acuosa. Aunque se han realizado soluciones no acuosas que contienen plata, los estudios no han demostrado su eficacia antimicrobiana. Por no acuoso los presentes inventores se refieren a medios orgánicos que son generalmente inmiscibles en un amplio rango de proporciones entre agua y disolvente inmiscible. Disolventes no acuosos utilizados en la preparación de las composiciones de la presente invención son cloruro de metileno, cloroformo y otros disolventes alifáticos y aromáticos clorados, ciclohexano, éter dietílico, acetato de etilo y mezclas de los mismos. La cantidad de contenido de plata en las composiciones no acuosas se puede ajustar por la elección de la cantidad apropiada de plata en la preparación de la composición acuosa, seguido de extracción de la composición acuosa y por la dilución más adecuada si es necesario.
- Composiciones que comprenden la mezcla de un agente surfactante, un compuesto de plata, preferentemente una sal (que se pueden ionizar a un catión plata y un anión en solución), TEMED y agua, son precursoras de las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención. Las composiciones precursoras

se someten a ciertos tratamientos para transformarlas en composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención. Por ejemplo, las composiciones precursoras en las que el compuesto metálico comprende plata pueden ser calentadas para iniciar la formación de nanopartículas de plata lo que se indica por un color amarillo. El calentamiento se puede conseguir mediante contacto directo o indirecto con el elemento de calefacción eléctrica, por lámparas de IR, por energía de microondas, por energía acústica o por la utilización de otro tipo de radiación electromagnética. Las composiciones precursoras se pueden convertir además a composiciones de nanopartículas por la exposición a energía luminosa intensa (lámparas UV, luces estroboscópicas, lámparas de vapor de mercurio, lámparas halógenas, rayos láser, etc.). Las composiciones precursoras pueden utilizarse para formar composiciones de nanopartículas de plata, en las que las nanopartículas pueden tomar diferentes forma y tamaño. Además pueden ser utilizadas en aplicaciones de anodización sin electricidad en la preparación de recubrimientos reflectantes de plata recubierta sobre micropartículas de vidrio, superficies de plástico para mejorar la reflectancia de la luz sobre las señales en la noche, y otras utilidades. Las composiciones precursoras que son de naturaleza acuosa se pueden preparar y almacenar por debajo de la temperatura ambiente y utilizar posteriormente sin ninguna pérdida de rendimiento.

#### Procedimientos de preparación de las composiciones de nanopartículas

Se pueden utilizar diferentes procedimientos para preparar composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención. Un ejemplo de un procedimiento de preparación de nanopartículas de plata comprende las siguientes etapas:

(i) preparar las soluciones acuosas de un surfactante (y/o polímero), de sacarinato sódico (o un anión adecuado) y la solución de sal de plata soluble,

(ii) añadir una solución de sal sódica a la solución de surfactante bajo agitación,

(iii) añadir más solución de sal de plata soluble para causar la precipitación de la sal de plata débilmente soluble,

(iv) añadir la diamina terciaria (TEMED) y,

(v) provocar un aumento de la temperatura de la solución resultante y mantener el aumento durante periodo de tiempo específico.

En otra realización, después del aumento de temperatura de una duración específica en la etapa (v), la temperatura de la solución se retorna hasta temperatura ambiente. Si se desea, la temperatura de la solución se puede bajar además hasta una temperatura distinta a la temperatura ambiente. La temperatura puede estar por encima o por debajo de la temperatura ambiente. La sal de plata débilmente soluble puede no formar inmediatamente un precipitado claro, pero esto no debe ser considerado como una limitación de la práctica de la presente invención. Una variación del procedimiento anterior implica invertir el orden de adición de la solución de la sal sódica y la solución de la sal de plata soluble. Una variación adicional implica la sustitución del surfactante por una solución de polímero soluble en agua en la etapa (i) manteniendo las etapas restantes iguales, o invirtiendo la solución de la sal sódica y la solución de la sal de plata. La solución de la sal sódica y la solución de la sal de plata se pueden añadir sin ningún orden en particular.

En una realización que utiliza poliácridamida como estabilizante en una composición que se pueden utilizar en la presente invención, la preparación es tal como se describe a continuación.

(a) preparar la solución de polímero de concentración deseada,

(b) añadir sucesivamente con agitación las cantidades apropiadas de la solución de metal alcalino de anión apropiado como el sacarinato, la solución de la sal de plata soluble y el agente reductor y,

(c) provocar un aumento de la temperatura y mantener el aumento de temperatura durante un período de tiempo especificado para formar nanopartículas.

Opcionalmente, la solución no se puede calentar pero se deja a temperatura ambiente bajo luz ambiental durante un período de 24 horas a 7 días para completar la formación de las nanopartículas de plata. El aumento de la temperatura puede ser provocado por procedimientos conocidos para los técnicos en la materia. Alternativamente, se pueden utilizar fuentes de energía lumínicas para formar las nanopartículas de plata.

En la preparación de las composiciones de plata no acuosas que se pueden utilizar en la presente invención, un procedimiento comprende

(a) preparar la composición acuosa de nanopartículas de plata con el contenido de plata deseado, tal como se describe en la presente memoria descriptiva;

(b) reducir su volumen para concentrar la composición acuosa,

(c) extraer el concentrado con dicho disolvente no acuoso o mezcla de disolventes y,

5 (d) recuperar el disolvente no acuoso o mezcla de disolventes que comprende las nanopartículas de plata extraídas.

La etapa (b) anterior es opcional, especialmente si el contenido de plata de la composición acuosa es significativamente elevado. Asimismo, la etapa (c) opcionalmente se puede llevar a cabo varias veces, utilizando cada vez una fracción nueva de medio no acuoso. La temperatura puede ser la temperatura ambiente en la práctica de este procedimiento de la presente invención.

En la preparación de composiciones de plata no acuosas que se pueden utilizar en la presente invención, opcionalmente se puede añadir al disolvente no acuoso un compuesto que puede ser un líquido o un sólido que tiene, como mínimo, un doble enlace en su estructura molecular. Por ejemplo, se puede añadir un compuesto tal como un coadyuvante de extracción en cantidades de hasta el 25% del disolvente no acuoso para mejorar la eficiencia de la extracción.

En una realización para preparar composiciones no acuosas de plata, un compuesto que contiene dobles enlaces puede servir además como un agente estabilizante en la preparación de las composiciones acuosas de plata. Un compuesto que contiene un doble enlace, tal como un oleato o un sorbato, se puede añadir en lugar del surfactante. En el segundo caso, se puede formar sorbato de plata (en presencia de surfactante) y posteriormente convertir la sal en nanopartículas utilizando TEMED. El anión sorbato tiene dos dobles enlaces y la razón es que este anión orgánico se puede transferir fácilmente a la fase no acuosa. Este compuesto, por ejemplo, puede ser un oleato, sorbato, fumarato o cinamato. Los compuestos enumerados de ningún modo deben interpretarse como que constituyan limitación. Las composiciones de plata acuosas resultantes se extraen más fácilmente con el disolvente no acuoso transfiriendo las nanopartículas de plata al medio no acuoso con mayor eficiencia y ayudan a mantener la estabilidad en el entorno no acuoso.

Una modificación del procedimiento de preparación de la composición no acuosa de plata consiste en extraer las nanopartículas de plata a partir de composiciones acuosas de plata en una solución no acuosa y posteriormente añadir un compuesto con doble enlace para aumentar la estabilidad de las composiciones. Se puede añadir de este compuesto no más de 25% en peso del disolvente no acuoso. Los ejemplos que no constituyen limitación de compuestos de doble enlace son el ácido oleico, ácido sórbico, ácido cinámico y sus derivados. Se pueden utilizar además compuestos poliméricos tales como poliacetilenos, polivinileno y sus derivados que tengan alguna solubilidad en la extracción de los medios no acuosos.

Se pueden añadir otros compuestos a las composiciones. Por ejemplo, en algunas aplicaciones de las composiciones no acuosas, se pueden añadir tioles con alquilo de cadena larga para ayudar en la formación de capas de nanopartículas metálicas en el silicio y superficies semiconductoras similares.

40 Efecto de las condiciones de proceso

Varios parámetros pueden afectar a las propiedades y el rendimiento de las composiciones, tales como los compuestos de plata con diferentes aniones, los efectos de la concentración de las sales de plata, el agente estabilizante y el agente reductor. Un proceso robusto para la producción de nanopartículas de plata se puede utilizar para el depósito de nanopartículas en varios sustratos.

Las sales de plata con diferentes aniones

50 Las composiciones de plata antimicrobianas que se pueden utilizar en la presente invención son fáciles de preparar. Se preparan convenientemente a partir de una variedad de sales de plata formadas in-situ a partir de las correspondientes sales sódicas. Las sales utilizadas pueden comprender aniones orgánicos o inorgánicos. Las sales se reducen posteriormente a nanopartículas de plata en presencia de un agente surfactante, polisorbato 20, y TEMED mediante calentamiento de la mezcla resultante en un microondas durante un breve período. Se prepararon soluciones madre de polisorbato 20 (~76 g/l), nitrato de plata (0,1 M) y sales sódicas (0,125 M) y se utilizaron en una relación en volumen de 1,2/4,0/3,0/1,2 para el Tween<sup>®</sup>20, solución de sal sódica, solución de nitrato de plata y TEMED. Se midieron espectros de UV/VIS de las composiciones de nanopartículas de plata en un espectrofotómetro Beckmann DU-20 mediante la dilución de la composición con agua (25 µl en 3 ml de agua) en una cubeta de 1 cm longitud de la trayectoria. Se utilizó agua desionizada como referencia.

60 La tabla 3 enumera las sales sódicas que se utilizaron en la preparación de las correspondientes sales de plata in-situ. De las 15 sales ensayadas, sólo aproximadamente la mitad de ellas no logró formar una solución de nanopartículas de plata de color marrón amarillento clara y estable (figura 8). El cloruro de plata (a partir de cloruro de sodio) dio un precipitado color rojo o carne que de inmediato precipitó en la parte inferior del tubo. Además, las sales de plata con los siguientes aniones no dieron soluciones de nanopartículas estables: borato, tartrato, carbonato, citrato, fosfato y laurilsulfato aunque sus espectros indicaron un pico de ~420 nm lo que sugiere la

5 formación de nanopartículas de plata de tamaño ~10 nm (figura 9). De las sales de plata que produjeron soluciones de una pobre estabilidad, la mitad eran aniones orgánicos y la otra mitad eran inorgánicos, lo que sugiere que la incapacidad para formar soluciones de nanopartículas estables no estaba relacionada con su naturaleza orgánica o inorgánica. Aunque la utilización de las sales de plata de aniones borato, tartrato, carbonato, citrato, fosfato y laurilsulfato puede no ser óptima, su utilización en la preparación de composiciones antimicrobianas queda dentro del alcance de la presente invención.

**Tabla 3: Sales sódicas con diferentes aniones inorgánicos y orgánicos utilizados en la preparación de composiciones de nanopartículas de plata**

Tipo de sal sódica	Tipo de anión de la sal	Se formó precipitado/residuo?	Aspecto de la solución de nanopartículas
Cloruro	Inorgánico	Si	Suspensión color rojo, carne, aglomeración
Borato	Inorgánico	Si	Suspensión verde oscuro/grís, aglomeración
Carbonato	Inorgánico	Si	Suspensión verde/grís, aglomeración
Sulfato	Inorgánico	No, se depositó plata en el tubo	Marrón/amarillo claro
Fosfato	Inorgánico	Si	Gris claro, aglomeración
Acesulfamo	Orgánico	No	Marrón/amarillo claro
Oxalato	Orgánico	No, se depositó plata en el tubo	Marrón/amarillo claro
EDTA, sal disódica	Orgánico	No	Marrón claro
Tartrato	Orgánico	Si, algo de depósito de plata	Suspensión verde/grís, aglomeración
Acetato	Orgánico	No, se depositó plata en el tubo	Marrón/amarillo claro
Citrato	Orgánico	Si	Suspensión verde claro/beige, aglomeración
Propionato	Orgánico	No, se depositó plata en el tubo	Marrón claro
Diocil sulfosuccinato	Orgánico	No, no se depositó plata en el tubo	Marrón claro
Lauril sulfato	Orgánico	Si	Suspensión verde/grís, aglomeración
Oleato	Orgánico	No, no se depositó plata en el tubo	Marrón claro

10 Nota: El precipitado o los desechos se filtran o centrifugan para evitar interferencias durante las mediciones espectrales de UV/VIS

15 Otra observación fue que las sales formadas in situ que forman fácilmente las nanopartículas de plata no mostraron formación de precipitados o residuos. La realización que no produjo ningún precipitado o residuo comprende un procedimiento que consta de las siguientes etapas de,

- 20 (i) preparar de las soluciones acuosas del surfactante, sacarinato sódico (o un anión adecuado) y solución de la sal de plata,  
 (ii) añadir la solución de sal sódica y la diamina terciaria (TEMED) a la solución de surfactante bajo agitación,  
 (iii) añadir posteriormente la solución de la sal de plata soluble y,  
 (iv) provocar brevemente un aumento de temperatura de la solución resultante y posteriormente regresar la temperatura a temperatura ambiente.

25 Por lo tanto, el procedimiento de adición de nitrato de plata como el último ingrediente en la solución a los ingredientes anteriores es una realización de la presente invención. Las relaciones de volumen de los reactivos de partida de 1,2/4,0/3,0/1,2 para Tween® 20, solución de sal sódica, solución de nitrato de plata y TEMED, respectivamente, son elementos de una realización para la fabricación de las composiciones de nanopartículas.

30 Visualmente, las soluciones de nanopartículas preparadas utilizando oleato sódico fueron las mejores. No hubo restos o depósitos de plata metálica sobre la pared del tubo. Esto de algún modo era esperado porque trabajos publicados han informado sobre el efecto beneficioso del oleato en nanopartículas de plata (Wang y otros, Langmuir, vol. 14, págs. 602 (1998)). Las soluciones de nanopartículas estabilizadas con oleato tienden a ser muy estables. El efecto de estabilización del oleato se ha atribuido a la interacción de la plata con electrones pi del doble enlace oleato.

35

Las figuras 8 y 9 muestran gráficos de absorbancia (absorbancia normalizada = 1) frente a longitud de onda para diferentes aniones orgánicos e inorgánicos. La  $\lambda_{\max}$  para aniones inorgánicos es de 415 nm (Figura 8) y su anchura a media altura (FWHM, del inglés *full width at half maximum*) son de magnitud similar, aunque el anión sulfato muestra un espectro más estrecho. Curiosamente, los aniones borato y carbonato proyectan un espectro que es similar al sulfato sin embargo, las soluciones de nanopartículas no son muy estables. Esto indica que bajo las condiciones, se forman las nanopartículas de tamaño pequeño ~10 nm y una distribución estrecha con estos dos aniones, pero el entorno iónico en estas soluciones es incapaz de evitar su aglomeración.

En comparación, las soluciones de nanopartículas de plata preparadas a partir de diferentes aniones orgánicos presentan más o menos una mayor estabilidad y el característico color amarillo-marrón que indica la presencia de nanopartículas. Sólo se observó una pequeña diferencia en el máximo espectral entre ellos, pero con una amplia variación en sus espectros (figura 9). Por ejemplo, la solución con anión EDTA muestra un pico de absorbancia a 390 nm y un espectro relativamente estrecho. Por otro lado, una solución en base de tartrato aunque tiene un pico a 415 nm revela un espectro prácticamente plano. Este espectro indica una distribución de partículas de plata muy amplia.

En la tabla 4 se enumeran las longitudes de onda en las que se observó el pico de absorbancia y los valores de FWHM derivado de los datos espectrales de las soluciones mostradas en las figuras. Al igual que para los aniones inorgánicos, se ve una  $\lambda_{\max}$  de aproximadamente 415-425 nm para los aniones orgánicos. El hecho de que se observara el mismo  $\lambda_{\max}$  en tantos aniones diferentes sugiere el mecanismo de la formación de nanopartículas de plata tiene poco que ver con el tipo de aniones presentes. Sin embargo, el comportamiento de aglomeración sugiere que la estabilidad de las nanopartículas de plata formadas depende mucho del tipo de aniones. Sin estar ligado a ninguna teoría, los presentes inventores se plantearon como hipótesis que si la interacción de los aniones con las nanopartículas de plata es termodinámicamente favorable se producen soluciones estables.

En la misma tabla, aparece el FWHM para cada espectro. El número es una medida de la anchura del espectro. Cuanto más pequeño es el número FWHM indica la estrechez del espectro. El valor FWHM de 53 nm para el anión EDTA es el más pequeño visto hasta ahora y que incluye la literatura publicada.

**Tabla 4: Valores de  $\lambda_{\max}$  y FWHM de espectros de UV-VIS de composiciones de nanopartículas de plata preparadas con diferentes aniones**

Anión de la sal	Tipo de anión	$\lambda_{\max}$	FWHM (anchura a media altura)
Cloruro	Inorgánico	ND+	ND
Borato	Inorgánico	415	90
Carbonato	Inorgánico	415	92
Sulfato	Inorgánico	415	65
Fosfato	Inorgánico	ND	ND
Acesulfamo	Orgánico	415	92
Oxalato	Orgánico	415	70
EDTA, sal disódica	Orgánico	400	53
Tartrato	Orgánico	415	ND
Acetato	Orgánico	415	67
Citrato	Orgánico	ND	ND
Propionato	Orgánico	420	72
Diocil sulfosuccinato	Orgánico	425	66
Lauril sulfato	Orgánico	ND	ND
Oleato	Orgánico	420	91

ND = No determinado literatura publicada.

El valor de FWHM del oleato de 91 nm está bastante cerca del valor de 88 nm reportado en un artículo publicado que examinó extensamente soluciones de nanopartículas de plata que contienen oleato preparadas a partir de nitrato de plata. El presente trabajo se diferencia de los valores publicados en que los valores de FWHM en la presente memoria descriptiva son de soluciones a base de sales de plata con concentraciones de 10 a 100 veces más elevadas que las ensayadas anteriormente. El hecho de que se observara una FWHM similar significa que no se produce prácticamente ninguna aglomeración de las nanopartículas en las soluciones incluso cuando se utilizan concentraciones elevadas de plata.

Parámetros del proceso

Se examinaron los efectos de la variación de la cantidad del estabilizador, relación de reactivos, la concentración del

agente reductor y el orden de adición de los reactivos en la calidad de las soluciones de nanopartículas.

Se prepararon soluciones madre apropiadas de sacarinato sódico, nitrato de plata y Tween® 20 o polisorbato 20 en agua desionizada. Se utilizó el agente reductor tal como se recibió. Se utilizaron dos procedimientos para preparar nanopartículas de plata. En el Procedimiento A, se formó en primer lugar una suspensión sacarinato de plata en la presencia de surfactante por reacción de nitrato de plata y sacarinato sódico. A la suspensión, se añadió TEMED y la mezcla turbia resultante se calentó brevemente en el horno de microondas para completar la formación de nanopartículas. El Procedimiento B implica la mezcla de surfactante Tween 20, sacarinato sódico y TEMED en un vial tapado para formar una solución clara. La solución de nitrato de plata se añade en último lugar y el contenido del vial se calienta en el horno de microondas para producir nanopartículas. En todos los experimentos, el tiempo de calentamiento por microondas fue de 10 segundos en la posición media (Marca del horno: Quasar Instant Matic Cooking, 1500W).

Las soluciones de nanopartículas se caracterizan mediante el registro del espectro de UV-VIS típicamente en el intervalo de 400 a 500 nm con un espectrofotómetro Beckman DU-20. Para el registro espectral, la solución de nanopartículas se diluyó con agua (25 µl en 3 ml de agua) y se transfirió a una cubeta de plástico de 1 cm de paso óptico. Se utilizó agua desionizada como referencia. El registro del espectro de UV/VIS es una manera rápida, conveniente y fácil de establecer la formación de nanopartículas de plata. Se aprovecha de la intensa absorción de las nanopartículas de plata (<50 nm de tamaño) en el rango visible (390 a 500 nm). La intensa absorción es el resultado de banda de resonancia de plasmón de partículas de plata de tamaño de nanómetros. Esta evidencia espectral es una evidencia indirecta de las nanopartículas de plata.

El procedimiento A se utilizó para investigar los efectos de la concentración de Tween 20, la relación molar de nitrato de plata a sacarinato sódico, concentración de nitrato de plata y concentración TEMED en la formación de nanopartículas. Las tablas 5 a 8 muestran los detalles experimentales. Los volúmenes de surfactante, sacarinato sódico, solución de nitrato de plata y de TEMED estaban en una relación de 10:10:10:1 a menos que se indique lo contrario. Véase la figura 10 para las mediciones relativas a la tabla 5. Véase la figura 11 para las mediciones relativas a la tabla 6. Véase la figura 12 para las mediciones relativas a la Tabla 7. Véase la figura 13 para las mediciones relativas a la tabla 8.

**Tabla 5: Variación de la concentración de surfactante Tween 20**

Exp. No.	Tween 20 (g/l)	Sol. NaSac <sup>+</sup> (M)	Sol. AgNO <sub>3</sub> (M)	TEMED (ml)	Precipitado/residuo	Aspecto de la solución
1	16,5	0,125	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro, sin depósito de Ag
2	11,0	0,125	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro, sin depósito de Ag
3	5,5	0,125	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro, sin depósito de Ag
4	0	0,125	0,1	0,3	Si	Verde ceniza
5	0	0,0625	0,05	0,3	Si	Verde ceniza
6	0	0,03125	0,025	0,3	Si	Verde ceniza

+ = Sacarinato sódico

**Tabla 6: Variación de la concentración de sacarinato sódico**

Exp. No.	Tween 20 (g/l)	Sol. NaSac <sup>+</sup> (M)	Sol. AgNO <sub>3</sub> (M)	TEMED (ml)	Precipitado/residuo	Aspecto de la solución
1	16,5	0,125	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro, sin depósito de Ag
2	16,5	0,110	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
3	16,5	0,105	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
4	16,5	0,102	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
5	16,5	0,100	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
6	16,5	0,075	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
7	16,5	0,050	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro
8	16,5	0,025	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro

**Tabla 7: Variación de la concentración de nitrato de plata**

Exp. No.	Tween 20 (g/l)	Sol. NaSac <sup>+</sup> (M)	Sol. AgNO <sub>3</sub> (M)	TEMED (ml)	Precipitado/residuo	Aspecto de la solución
1	16,5	0,1250	0,1	0,3	Si	Marrón oscuro, sin depósito de Ag

Exp. No.	Tween 20 (g/l)	Sol. NaSac <sup>+</sup> (M)	Sol. AgNO <sub>3</sub> (M)	TEMED (ml)	Precipitado/residuo	Aspecto de la solución
2	16,5	0,0625	0,05	0,3	Ligero precipitado	Marrón/amarillo, depósito de Ag
3	16,5	0,03125	0,025	0,3	No	Marrón/amarillo

**Tabla 8. Variación de la cantidad de TEMED\***

Exp No.	Tween 20 (g/l)	Sol. NaSac <sup>+</sup> (M)	Sol. AgNO <sub>3</sub> (M)	TEMED (ml)	Precipitado/residuo	Aspecto de la solución
1	16,5	0,125	0,1	0,6	Si	Marrón oscuro (violeta)
2	16,5	0,125	0,1	0,9	Si	Marrón oscuro (violeta)
3	16,5	0,125	0,1	1,2	ligero	Marrón oscuro (violeta)

\*= La relación de volumen se incrementó en favor de TEMED sin cambiar volúmenes de otros reactivos

#### 5 Efecto de la concentración de Tween 20

10 Cuando la concentración de Tween 20 se varió entre ~5,5 g/l y 16,5 g/l se observó poca variación en el color y la consistencia de las soluciones de nanopartículas. Todas mostraron color marrón amarillento característico. El precipitado blanco que se observó en las soluciones fue el sacarinato de plata sin disolver. No se observaron residuos debido a aglomerados de nanopartículas, que normalmente serían negros.

15 La figura 10 muestra los espectros de UV-VIS normalizados de soluciones de nanopartículas con diferentes cantidades de Tween 20. No se midió el espectro de soluciones sin Tween 20. Todos los espectros son casi idénticos, indicando que las tres soluciones de nanopartículas son prácticamente las mismas. El máximo de longitud de onda espectral se encuentra aproximadamente a 415 nm. Un valor de anchura a media altura (FWHM) de ~90 se puede deducir (mediante la extrapolación de la curva entre 350-400 nm manteniendo la simetría) y es coherente con la literatura publicada. No se observó ninguna aglomeración de nanopartículas a pesar de utilizar concentraciones de sal de plata que eran de 10 a 100 veces superior a las utilizadas en los informes publicados. Esto fue inesperado porque los investigadores anteriores han informado de su incapacidad para obtener soluciones de nanopartículas estables para concentraciones de plata por encima de 0,01 M, incluso después de utilizar surfactantes.

20 Está claro que soluciones de nanopartículas de plata estabilizadas con una concentración de plata de 0,1 M se consiguen incluso con una concentración baja de Tween 20 de ~0,2% p/v. Los datos ponen de relieve la robustez del procedimiento de preparación. Sin embargo, sin Tween 20 en la solución, las nanopartículas se aglomeran para formar un precipitado de color verde ceniza. Esto fue cierto independientemente de la concentración de plata de partida. Todas las soluciones sin Tween 20 no desarrollaron la coloración marrón amarillenta característica.

25 Además, la concentración de Tween 20 se varió en la parte superior, es decir, 33 g/l, 49,5 g/l y 66 g/l combinado con el aumento en la concentración de TEMED. Mientras que se continúa observando la formación de nanopartículas a partir del color de la solución y se observan algunos residuos que precipitaron de la mezcla de reacción, la firma espectral de las soluciones con mayor cantidad de Tween 20 permaneció esencialmente similar (datos no mostrados) verificando de nuevo la robustez del proceso. Los datos sugirieron que no hubo ventaja desde el punto de vista del proceso en el aumento de contenido de surfactante más allá del valor nominal de 16,5 g/l. Sin embargo, concentraciones más elevadas de surfactante Tween 20 u otros agentes estabilizantes se pueden todavía utilizar sin apartarse del alcance de la presente invención.

#### 30 Efecto de la concentración sacarinato sódico

35 La concentración de nitrato de plata se mantuvo a 0,1 M y la concentración sacarinato sódico se varió para mantener relaciones de sacarinato a nitrato de entre 0,025 y 1,25, para probar el efecto de la modificación de la concentración sacarinato (tabla 6). Sin embargo, se pueden utilizar proporciones superiores no limitativas de sal de sacarinato o sales de otros aniones sin apartarse del alcance de la presente invención. Además, se pueden utilizar proporciones distintas a las especificadas en la presente memoria descriptiva. En todos los casos, si la relación era de >1 ó <1, soluciones de nanopartículas de plata de color marrón amarillento se obtuvieron con residuos que comprenden principalmente sacarinato de plata sin disolver. Los espectros fueron prácticamente los mismos (véase la figura 11) lo que indica que el tamaño y la distribución de nanopartículas tuvo un tamaño promedio de 5 -10 nm.

#### 40 Efecto de la concentración de nitrato de plata

45 Mantener invariables todas las demás condiciones incluyendo la relación molar de sacarinato a nitrato, variando la concentración de nitrato de plata, no afectó a los espectros de nanopartículas de plata (figura 12). Los datos indicaron una vez más que el tamaño y distribución de tamaños de las nanopartículas se mantuvieron esencialmente sin cambios. Se mantuvo además el mismo aspecto de la solución, es decir, marrón amarillento con poco o ningún residuo (tabla 7). Estos resultados dieron la base para utilizar la concentración de nitrato de plata para variar el contenido final de nanopartículas de plata en la composición líquida, dependiendo de la especificación del producto.

Efecto de la concentración de TEMED

En los experimentos anteriores, la relación de TEMED a volumen de solución de nitrato de plata fue de 1:10. Aquí esa proporción varió entre 2:10 y 4:10 y se buscó algún cambio en las soluciones de nanopartículas formadas (tabla 8). Visualmente, las soluciones se mantuvieron similares pero además se observó un tinte púrpura en las paredes del vial, cuando se aumentó la concentración de TEMED.

El carácter nanopartículas de plata (tamaño y distribución) no cambió dado que los espectros son idénticos (figura 13).

Efecto del orden de adición de reactivos

En todos los experimentos anteriores, se utilizó el Procedimiento A, en el que el sacarinato de plata se formó en primer lugar. En el Procedimiento B, se añadió nitrato de plata al final y en cantidades variables. Todas las soluciones de nanopartículas resultantes mostraron poco o ningún residuo indicando que no hay aglomeración. No se observó precipitado de sacarinato no disuelto. Además, las paredes del tubo de ensayo no tenían el depósito de plata metálica lo que indica que las nanopartículas formadas permanecieron en solución. De las 4 pruebas realizadas, aquella en la que las soluciones de nitrato y sacarinato estaban en una proporción de 3:4 (0,75 ml en la figura 14) dio cualitativamente la mejor solución.

La figura 14 muestra los espectros de cuatro soluciones preparadas por adición inversa. En cada caso, la longitud de onda máxima fue de 415 nm y la forma de los espectros coincidió en el intervalo de 400 a 500 nm. Para una solución, se midió la absorbancia por debajo de 400 nm hasta 350 nm para ver si había simetría espectral alrededor del máximo. El gráfico sí indica que el espectro es simétrico.

En comparación con las composiciones que contienen nanopartículas de plata conocidas, las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención comprenden nanopartículas de plata en concentraciones de casi 4 a 15 veces o en algunos casos incluso superiores sobre la base de los valores de absorbancia tal como se mide mediante el espectrofotómetro de UV-VIS. Esta concentración de la plata superior da una ventaja añadida a las composiciones en su capacidad de proporcionar cargas de plata más elevadas en las superficies en contacto con las composiciones.

Durante el proceso del estudio paramétrico, en un gran número de las pruebas llevadas a cabo se dio la presencia de precipitado o residuos en el recipiente de reacción y, ocasionalmente, en los dispositivos tratados. Sin embargo, esto no debe interpretarse como una limitación de la presente invención. El precipitado presente en las composiciones es exclusivamente debido a la sal de plata poco soluble que se forma. Mediante el ajuste de la concentración de la sal de plata soluble de partida o mediante la dilución apropiada, se puede reducir o eliminar la cantidad de sal débilmente soluble que puede permanecer como precipitado.

Estabilidad de las soluciones de nanopartículas de plata

Otro parámetro importante desde el punto de vista del proceso es la estabilidad de las soluciones de nanopartículas de plata en función del tiempo. Mostrar, como mínimo, un par de semanas de estabilidad es muy importante. Una medida indirecta de la estabilidad sería ningún cambio en el espectro UV-VIS, lo que se puede seguir fácilmente a lo largo del tiempo. En la figura 7 se presentan los espectros de UV/VIS de una composición acuosa de nanopartículas plata en base sacarinato recién preparada y uno de la misma composición después del período de 11 meses. Durante este tiempo, el vial de muestra se almacenó a temperatura ambiente (22°C-25°C). No se observó cambio en los espectros entre una solución recién preparada y la almacenada, incluso después de casi un año. Estos datos apoyan el descubrimiento de que las soluciones nanopartículas plata poseen una excelente estabilidad a temperatura ambiente. Del mismo modo, aunque hay un pequeño cambio nominal en los espectros, hubo una buena estabilidad de una composición no acuosa de nanopartículas de plata en base cloroformo a 4°C durante más de 3 meses (Figura 15). La forma general de la curva no cambia lo que indica que tanto el tamaño de las partículas y la distribución no cambia.

Intervalos de composición

Las composiciones de nanopartículas pueden derivar a partir de compuestos metálicos formados in situ por intercambio de aniones en una solución acuosa cuando se mezclan una sal metálica soluble, tal como nitrato de plata y la sal sódica que posee el anión deseado. Por ejemplo, para formar barbiturato de plata, puede ocurrir un intercambio entre nitrato de plata y barbiturato de sodio. Los compuestos de plata se pueden formar in situ o se pueden proporcionar como compuestos finales de plata. Los compuestos de plata comercialmente disponibles en forma de polvo o cristales pueden sustituir los compuestos de plata formados in situ en la preparación de composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención. En la práctica de la presente invención, entre los compuestos de plata como un solo compuesto o mezclas se incluyen, sin que constituyan limitación, acesulfamo, carbonatos de alquilo, acetilacetatos, acetatos, ascorbatos, benzoatos, barbitúricos,

5 bitartratos, sulfosuccinato de bis(2-etilhexilo), boratos, bromuros, carbonatos, cloruros, citratos, folatos, fumaratos, gluconatos, haluros, hidantoinas, hidantoinas sustituidas, yodatos, yoduros, lactatos, lauratos, oxalatos, óxidos, palmitatos, perboratos, fenosulfonatos, fosfatos, propionatos, sacarina y derivados, salicilatos, sorbatos, estearatos, succinatos, sulfadiacinas, sulfatos, sulfuros, sulfonatos, y tartratos. Otra característica del procedimiento de  
 10 preparación de las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención es que la sal de plata soluble se convierte en una sal de plata menos soluble in situ. En la formación del sacarinato de plata menos soluble en los procedimientos de preparación de la presente invención, se mantiene un exceso de sacarinato de metal alcalino o metal alcalinotérreo. El exceso molar del sacarinato oscila entre relaciones entre 1 y 5, relaciones entre 1,05 y 2, y relaciones entre 1,1 y 1,5. Las sales metálicas de aniones que se intercambien deben poseer cationes con  
 15 posiciones más altas en la escala de electronegatividad que la plata. Los ejemplos, que no constituyen limitación, de cationes metálicos disponibles son sodio, potasio, calcio, y litio. Los ejemplos, que no constituyen limitación de sales de plata solubles son nitrato de plata, citrato de plata, acetato de plata. Cualquier sal de plata soluble puede ser utilizada.

20 Una característica importante de las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención es que las composiciones, que abarcan amplios intervalos de concentraciones, se pueden preparar sin encontrar problemas de compatibilidad o de formulación. El contenido de plata de las composiciones de nanopartículas puede variar en cualquier lugar dentro del intervalo de 0,0001% a 10%, 0,1% a 2%, y de 0,1 a 5%. Cuando se preparan composiciones de nanopartículas con contenidos de plata tales como >5%, la plata puede precipitar en forma de escamas (estado aglomerado) Si no se mantiene una cantidad suficiente de surfactante o estabilizador. El precipitado se puede eliminar por filtración.

25 Los agentes estabilizantes son útiles en el mantenimiento de las composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención y pueden ser un surfactante o un polímero. El surfactante puede ser de cualquier tipo aniónico, catiónico, no iónico o anfótero. Una gran variedad de surfactantes están disponibles comercialmente. Ejemplos de estabilizantes para su utilización en las composiciones de plata antimicrobianas, que no constituyen limitación, son surfactantes aniónicos, no iónicos y anfóteros. Diferentes clases de compuestos están disponibles comercialmente en cada tipo de surfactantes. Entre los polímeros, se pueden utilizar poliacrilamida, y derivados  
 30 (homo y copolímeros que tienen un resto acrilamida, acrilamida con uno o dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno), polímeros de metacrilamida y derivados (homopolímeros y copolímeros que tienen un resto metacrilamida, metacrilamida con uno o dos sustituyentes en el átomo de nitrógeno), poliamidas y derivados, poliuretanos y derivados, poliaminas y derivados. Los surfactantes no iónicos para su utilización como agentes estabilizantes son conocidos como polisorbatos o Tween NN donde NN es un número entero igual a 20, 40, 60 y 80.

35 La concentración de surfactante o estabilizante en las composiciones en relación con el contenido de plata puede variar entre las proporciones en peso en peso de 0,1 y 500, pero la concentración total de estabilizador no debe exceder de 40% del peso de las composiciones. Una proporción de valores de concentraciones de surfactante de tipo polisorbato se encuentra generalmente por debajo del 5% p/v en las composiciones. Sin embargo, cuando se utilizan los estabilizadores poliméricos los valores pueden ser también mayores que 5% p/v. Una mayor cantidad de  
 40 estabilizador estabiliza fácilmente composiciones de plata con una mayor cantidad de carga de plata.

45 En mayoría de estudios publicados en la preparación de composiciones que comprenden nanopartículas de plata se reconoce la necesidad de un agente reductor. Se han utilizado agentes reductores inorgánicos, pero debido a su fuerte capacidad de reducción, la formación de nanopartículas de plata no tiene lugar de una manera controlada produciéndose de este modo partículas de tamaño grande y habitualmente distribución de tamaños amplia. No todas las bases orgánicas, cuando se utilizan como agentes reductores, producen necesariamente nanopartículas de plata de tamaño pequeño y uniformes. Entre los ejemplos ilustrativos de agentes reductores para su utilización en la preparación de las composiciones de plata antimicrobianas que se pueden utilizar en la presente invención, sin que constituyan limitación en modo alguno, están las aminas terciarias, secundarias y primarias; diaminas terciarias, secundarias y primarias; homopolímeros o copolímeros que tienen fragmentos de amina primaria, amina secundaria y amina terciaria. Los compuestos de amina pueden ser alifáticos o aromáticos. Además, se puede utilizar una amida aromática, tal como dietil toluamida, conocida popularmente como DEET. Agentes reductores útiles son aminas o diaminas terciarias, incluyendo trietanolamina y N,N,N',N'-tetrametiletilendiamina (TEMED). Se pueden utilizar además como el agente reductor compuestos poliméricos que tienen un resto TEMED en la cadena  
 50 secundaria o en la cadena principal. La cantidad del agente reductor en las composiciones, de nuevo en relación a la plata, puede variar entre las proporciones en peso entre 0,1 y 500, proporciones entre 2 y 50, y proporciones entre 4 y 20. El agente reductor se puede añadir de forma pura o en forma diluida. Ambas variaciones quedan dentro del alcance de la presente invención.

60 Entre los ejemplos de las bases disolventes para las composiciones de plata antimicrobiana, que no constituyen limitación, están el agua o soluciones en base acuosa en las que el agua es, como mínimo, el componente principal. Otros disolventes miscibles tales como alcoholes inferiores (C<sub>6</sub> o menores), dioles inferiores (C<sub>6</sub> o menores), THF, DMSO, DMF, etc. pueden ser utilizados solos o como mezclas de varios componentes con agua. Entre los ejemplos que no constituyen limitación de disolventes no acuosos o mezclas de los mismos están cloroformo, cloruro de metileno, acetona, metil etil cetona, ciclohexano, acetato de etilo, éter dietílico, alcoholes inferiores (C<sub>4</sub> o menores), dioles inferiores (C<sub>4</sub> o menores), THF, DMSO y DMF. Una variedad de disolventes que están libres de HAPS, tal  
 65

como lo define la Ley de Aire Limpio de 1990, se pueden utilizar en la preparación de composiciones de plata no acuosas de la presente invención.

#### Dispositivos antimicrobianos médicos y no médicos

5 Se dan a conocer en la presente memoria descriptiva dispositivos médicos que se convierten en antimicrobianos utilizando los procedimientos que comprenden poner en contacto las superficies de los dispositivos con las composiciones de nanopartículas. Entre los dispositivos médicos, sin limitación, se incluyen catéteres (venosos, 10 urinarios, de Foley o para el tratamiento del dolor o variaciones de los mismos), stents, taponos abdominales, gasas de algodón, apósitos fibrosos (láminas y cuerdas hecha de alginatos, CMC o mezclas de los mismos, celulosa reticulada o no reticulada), matrices de colágeno o proteínas, materiales hemostáticos, películas adhesivas, lentes de contacto, recipientes para lentillas, vendajes, suturas, mallas para hernias, apósitos para heridas a base de malla, de ostomía y otros productos para heridas, implantes mamarios, hidrogeles, cremas, lociones, geles (en base agua o 15 en base aceite), emulsiones, liposomas, pomadas, adhesivos, soportes inorgánicos porosos tales como titanía y los descritos en el documento US No. 4.906.466, polvo de quitosano o quitina, implantes ortopédicos de base metálica, tornillos y placas metálicos, etc. Se contemplan por la presente invención tejidos sintéticos, aquellos basados en nylon o sus mezclas con otros materiales para preparar la tela (seda, rayón, lana, bambú, poliéster, acrílico, acetato) 20 impregnadas con nanopartículas de plata. Se pueden obtener dispositivos médicos, entre los que se incluyen productos dentales y veterinarios y no médicos, hechos de silicona, poliuretano, poliamidas, acrilatos, cerámica, etc., y otros materiales termoplásticos utilizados en la industria de dispositivos médicos impregnados con nanopartículas de plata utilizando composiciones líquidas que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva. Varias composiciones de recubrimiento para diferentes superficies poliméricas o metálicas que se pueden preparar a partir de composiciones líquidas se dan a conocer además por la presente memoria descriptiva. Estas composiciones de recubrimiento se pueden endurecer por la pérdida de disolvente o curar mediante exposición térmica o radiación. Se 25 dan a conocer además mezclas de composiciones antimicrobianas y otros agentes antimicrobianos tales como vidrios y zeolitas similares a los descritos en los documentos US 6.248.342 y US 5.049.139.

Se pueden preparar dispositivos médicos y no médicos antimicrobianos por tratamiento de los dispositivos con las composiciones de plata antimicrobianas dadas a conocer en la presente invención por diferentes procedimientos. Un 30 procedimiento que se pueden utilizar en la presente invención comprende las etapas de preparar dichas composiciones en forma líquida, poner en contacto dichas composiciones y las superficies de los dispositivos durante un período de tiempo suficiente para permitir la acumulación de las nanopartículas y, a continuación, enjuagar el exceso de dicha composición y secar el dispositivo. Una modificación del procedimiento descrito puede implicar el secado de la superficie del material en primer lugar y posteriormente enjuagar la superficie para eliminar 35 el exceso. El procedimiento de contacto puede ser sumergir el dispositivo en dichas composiciones o pulverizar las composiciones sobre el dispositivo o depositar mezclas de solución de polímero y dichas composiciones. Una variación del procedimiento descrito se puede utilizar para depositar diferentes cargas de plata en la superficie del tubo. Por ejemplo se puede aplicar inicialmente un nivel de carga de plata sobre toda la longitud de la tubería. A continuación, si es necesario, puede hacerse una segunda aplicación en  $2/3^{\text{os}}$  de la longitud del tubo y, finalmente, 40 se puede ser tratar sólo  $1/3$  parte del tubo produciendo un tubo con tres niveles de carga de plata. Utilizando este enfoque, se puede lograr cualquier patrón de depósito particular de carga de plata. Se puede implementar además un enfoque similar en un material plano creando un patrón de diferentes cargas de plata sobre todo el área. Una realización de la presente invención que tiene tres niveles de carga de plata puede ser un producto de tocador, tal como cortina de ducha. En un producto de este tipo, la parte inferior se puede cargar con el nivel más elevado, la 45 parte media con el nivel intermedio y la parte superior con el nivel más pequeño de plata. Esta cortina en base plata evitará la formación de moho y hongos en la cortina.

Aún otra modificación del procedimiento descrito anteriormente comprende las etapas de tratar previamente la superficie del dispositivo con un agente que mejora la adherencia de las nanopartículas de plata a la superficie o 50 prepara la superficie para catalizar la formación de nanopartículas de plata por reducción del complejo sal de plata amina que se adsorbe en la superficie. Por ejemplo, se puede utilizar agente de mejora de adherencia de tipo gamma-aminopropil trietoxisilano o de tipo similar, tal como un compuesto polar. En otra situación, la superficie se puede preparar mediante el tratamiento con una solución acuosa de cloruro de estaño, enjuague con agua, secado y posteriormente se trata con la composición de nanopartículas de plata acuosa, se lava y se seca para completar el depósito de plata sobre la superficie. En lugar de cloruro de estaño, se pueden utilizar otros agentes tales como oro, 55 platino, paladio, compuestos de cobre.

Una característica importante del procedimiento dado a conocer anteriormente es que deposita niveles muy pequeños de carga de plata sobre una superficie de manera uniforme. La superficie puede comprender una zona 60 plana, o pertenecer a una esfera, cilindro (sólido o hueco) y puede poseer características de tamaño nanométrico o características de tamaño micrométrico. Los niveles de carga de plata superficial contemplados por la presente invención pueden variarse para cumplir con la utilización prevista, y en general pueden variar desde  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ,  $0,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $50 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , y  $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  para  $30 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

65 Un procedimiento de preparación de dispositivos médicos antimicrobianos tales como espumas hidrofílicas, vendajes, telas, gasas laminares se compone de las siguientes etapas: sumergir el apósito en su composición

acuosa antimicrobiana, drenar o secar el exceso de líquido, posteriormente volver a sumergir en un segundo líquido no acuoso tal como etanol, isopropanol o THF durante un período suficientemente efectivo para desestabilizar las nanopartículas de plata, depositándolas de este modo de forma permanente sobre el sustrato, secar el exceso de líquidos y finalmente secar el dispositivo sustrato. Una modificación del procedimiento puede comprender la adición de la composición de nanopartículas de plata antimicrobiana a la mezcla de partida de ingredientes para preparar un dispositivo (por ejemplo, una espuma a base de poliuretano).

Un procedimiento que no forma parte de la presente invención puede comprender la formación de una capa de líquido o de película de la composición mezclada previamente (composición que aún no se ha sometido a un aumento de temperatura) en la superficie deseada y posteriormente utilizar medios conocidos para provocar rápidamente un aumento de temperatura de la película o capa de líquido para iniciar la formación de nanopartículas de plata en las proximidades de la superficie a la que las nanopartículas se adhieren irreversiblemente para producir una superficie antimicrobiana. Los medios para aumentar rápidamente la temperatura puede incluir radiación acústica, radiación de microondas y la radiación IR u otra radiación electromagnética. La energía térmica se puede proporcionar además por medio de un entorno de tipo horno.

Aún otro procedimiento descrito que no forma parte de la presente invención para la proporcionar dispositivos médicos antimicrobianos, particularmente aquellos que pueden soportar temperaturas más altas (sin perder la integridad dimensional) comprenden las etapas preparar la composición de premezcla, calentar el dispositivo médico a temperatura uniforme, pulverizar el dispositivo con la composición de premezcla o sumergirlo en la misma para iniciar una reducción rápida del compuesto de plata en la película de líquido adherida a la superficie de los dispositivos, a la que las nanopartículas de plata se unen de forma irreversible. Si el dispositivo se sumerge a continuación se puede retirar del baño para secar la película de líquido y enjuagar las superficies de dispositivos enjuagados y limpiar con agua u otros disolventes. Si el dispositivo calentado se pulveriza, a continuación, el líquido se evapora desde sus superficies. Las superficies se pueden ser enjuagar con agua o disolventes similares. La solución de enjuague puede ser agua o puede comprender otros aditivos tales como agentes surfactantes, ácidos o agentes complejantes.

Pueden ser necesarias modificaciones de los procedimientos para convertir en antimicrobianos ciertos polímeros hidrófobos. Por ejemplo, las superficies de polímeros de silicona no pueden volverse fácilmente antimicrobianas mediante la inmersión en las composiciones acuosas de plata. Una realización dada a conocer comprende un procedimiento que comprende las etapas de sumergir el polímero de silicona en un disolvente de hinchamiento (que además es miscible con agua) para llenar efectivamente los poros con disolvente de hinchamiento, transferir el sustrato de polímero de silicona hinchado de forma rápida y sumergirlo en la composición acuosa de plata durante un período determinado para provocar el intercambio de disolvente dentro de los poros. Como resultado, las nanopartículas de plata desde la composición acuosa se introducen en los poros, haciendo de este modo la superficie del polímero de silicona antimicrobiana.

Los dispositivos médicos o dispositivos no médicos pueden ser tratados además con las composiciones no acuosas de plata. A menudo, los dispositivos que comprenden alginatos o CMC ya sea como fibras o fibras de espuma no son adecuados para el tratamiento utilizando composiciones acuosas, ya que son inutilizables después de entrar en contacto con la composición rica en agua. En lugar de esto, los dispositivos pueden ser convenientemente tratados con composiciones de plata no acuosas mediante el procedimiento de inmersión o por pulverización de las composiciones sobre los sustratos. Después de la eliminación del disolvente por evaporación, que se produce en condiciones normales o mediante vacío, las superficies de los dispositivos están impregnadas con nanopartículas de plata y se vuelven antimicrobianas. Las composiciones no acuosas además pueden utilizarse para tratar dispositivos médicos elaborados a partir de otros polímeros siempre y cuando el disolvente no acuoso es un no disolvente para el polímero o que no se difunde en el dispositivo y causar inflamación. Las composiciones de nanopartículas de plata no acuosas se pueden utilizar además en situaciones en las que el hinchamiento no es perjudicial. Por ejemplo, las películas de PTFE se pueden convertir en antimicrobianas sumergiéndolas brevemente en una solución de cloroformo de nanopartículas de plata. Esta solución además se puede pulverizar para dar PTFE color amarillo pálido.

Otro procedimiento que no forma parte de la presente invención es un procedimiento de formación de nanopartículas de plata in situ sobre la superficie de un dispositivo médico. Por ejemplo, un procedimiento para producir una superficie antimicrobiana comprende las etapas de proporcionar un recubrimiento superficial que comprende partículas finamente dispersas del compuesto de plata y tratar las superficies recubiertas con un agente reductor durante un período determinado o hasta que todo el compuesto de plata se reduce a nanopartículas de plata predominantemente monodispersas en tamaño. Un ejemplo de un compuesto de plata que se puede utilizar en un procedimiento de este tipo es sacarinato de plata. Un agente reductor es TEMED y se puede utilizar para llevar a cabo la reducción a temperatura ambiente. Sin que constituya limitación, la temperatura ambiente es preferente para este procedimiento aunque se pueden utilizar temperaturas más elevadas sin apartarse de la presente invención. Las composiciones de nanopartículas de plata se pueden formar in situ en un recubrimiento polimérico o en matrices porosas, tales como cerámica, arcilla, zeolitas, alúmina, sílice, silicatos finamente divididos con compuestos de plata y sacarinato, en particular, por reducción con TEMED o de manera similar con los compuestos de amina enumerados.

Utilizando los procedimientos de preparación de la presente invención, el convertir en antimicrobiana la superficie del dispositivo puede producir diferentes cantidades de carga de plata, dependiendo de las condiciones de tratamiento. Sin embargo, un proceso comercial requiere que la carga de plata cumple con las especificaciones. En los casos en los que la carga de plata puede superar el límite superior de especificación, los lotes de productos pueden ser rechazados incurriendo en costes significativos. En estos casos, es deseable que el lote de producto se vuelva a tratar para llevar la carga de plata dentro de la especificación.

Un procedimiento descrito que se pueden utilizar en las realizaciones de presente invención para volver a tratar la superficie del dispositivo impregnado con nanopartículas de plata en exceso comprende las etapas de,

(a) preparar una solución de ácido nítrico del 0,5% al 15%,

(b) tratar la superficie del dispositivo con dicha solución de ácido nítrico durante un período determinado mediante la inmersión de la superficie en la solución y,

(c) enjuagar a fondo la superficie del dispositivo con agua desionizada y secarla.

Este procedimiento puede eliminar la plata impregnada selectivamente en pequeñas porciones y además puede ser utilizado para eliminar completamente a la plata de la superficie del dispositivo o para limpiar el equipo de producción. Este procedimiento se puede utilizar además para eliminar la plata de una superficie tratada para crear superficies estructuradas que llevan nanopartículas de plata.

Otra realización pueden incluir un procedimiento para alterar el color de ámbar o marrón amarillento de los dispositivos médicos y no médicos antimicrobianos con plata depositada para mejorar su atractivo estético. Aún otra característica del presente procedimiento inventivo es que puede provocar la pérdida de color uniforme del color ambarino de las superficies que tienen nanopartículas de plata sin pérdida de plata. Incluso superficies muy difíciles de alcanzar típicas de algunos objetos preformados de tamaño micrométrico pueden ser tratadas fácilmente dado que la solución de peróxido puede penetrar fácilmente y mojar la mayoría de las superficies. El procedimiento de la presente invención comprende las siguientes etapas de,

(i) preparar una solución acuosa de peróxido de hidrógeno en la concentración adecuada,

(ii) tratar las superficies de color ámbar que comprenden nanopartículas de plata durante un período específico,

(iii) enjuagar la solución de tratamiento a fondo con agua desionizada y secar las superficies.

La concentración de peróxido de hidrógeno en la solución de tratamiento puede variar desde tan baja como 3% hasta 30% en peso. El período de tiempo de contacto de las superficies con la solución de tratamiento estará dictada por la concentración de peróxido en solución. Por ejemplo, la velocidad de pérdida de color del color ámbar es más baja a concentraciones de peróxido de bajas y viceversa. La duración del contacto depende además de la especificación del producto. Si un producto tiene que ser distinguible como un producto que contiene plata de un producto que no contiene plata, se puede querer terminar el tratamiento con peróxido dejando una tonalidad amarillo pálido en la superficie. Además de agua como disolvente para la solución de peróxido, se pueden añadir pequeñas cantidades de disolventes miscibles con agua (pero los que no son reactivos con el peróxido).

Se puede proporcionar peróxido de hidrógeno como vapor con o sin un vehículo inerte, tal como nitrógeno, para provocar el contacto con las superficies a tratar, sin apartarse del alcance de la presente invención. La utilización de temperaturas por encima y por debajo de la temperatura ambiente en el tratamiento con peróxido de superficies que comprenden nanopartículas de plata están abarcada además por la presente invención. Se pueden utilizar además otros procedimientos tales como la utilización de energía ultrasónica para aumentar la pérdida de color por tratamiento con peróxido. Estructurar superficies que tienen nanopartículas de plata mediante vapores de peróxido de hidrógeno o soluciones acuosas mediante el enmascaramiento adecuado está cubierto por la presente invención.

Las nanopartículas, tal como las nanopartículas de plata, se pueden utilizar para crear una espuma o matriz porosa recubierta de nanopartículas que puede ser añadida simplemente al agua no potable para desinfectarla. Dicho producto puede ser más atractivo para los campistas que productos a base de yodo actuales, ya que el agua con cantidades traza de plata no tiene sabor. En la industria de la construcción, para el control de la formación de moho en los hogares, las estructuras de madera durante la construcción se pueden rociar con las composiciones de plata antimicrobianas dadas a conocer en la presente invención.

La presente invención además contempla la utilización de composiciones de plata radiactiva ( $^{110m}\text{Ag}$ ) antimicrobianas y sus procedimientos de preparación. En la utilización de estas composiciones, la propiedad antimicrobiana puede ser una propiedad concomitante. Estas composiciones se pueden utilizar para preparar trazadores radiactivos que comprenden nanopartículas de  $^{110m}\text{Ag}$ . Una utilización potencial de estas composiciones es preparar etiquetas con una pequeña cantidad de nanopartículas de  $^{110m}\text{Ag}$  que se adhieren a las mismas. Estas etiquetas se pueden preparar fácilmente depositando pequeñas gotas de la solución sobre las superficies de la etiqueta por procedimientos de impresión de inyección de tinta. Estas etiquetas pueden utilizarse a continuación

cuando un producto tiene vida útil igual a la vida media de  $^{110m}\text{Ag}$ . Debido a que la cantidad de  $^{110m}\text{Ag}$  radiactiva es tan pequeña, prácticamente no hay riesgo de daño al consumidor o al producto. Además pueden ser utilizados como trazadores en aplicaciones de seguridad, por ejemplo en autenticación.

5 Una realización comprende un procedimiento de preparación de una composición de nanopartículas de  $^{110m}\text{Ag}$  radiactiva antimicrobiana que comprende las etapas de,

(i) preparar una solución de estabilizador,

10 (ii) añadir sucesivamente a la solución de sacarinato sódico o del metal adecuado, la solución de nitrato de  $^{110m}\text{Ag}$ , solución de agente reductor y,

(iii) provocar un aumento de la temperatura para iniciar la reducción del sacarinato de plata formado in situ débilmente soluble para formar nanopartículas de plata.

15 Opcionalmente, el aumento de la temperatura puede ser durante un breve período o se puede mantener durante un período determinado.

Mecanismo de liberación de la plata desde superficies sólidas

20 Un aspecto de las composiciones de nanopartículas es su capacidad para depositar metal sobre superficies de manera eficiente en forma de nanopartículas que se adhieren fuertemente a las superficies. No sólo tiene lugar el depósito de nanopartículas, una manipulación sencilla no desaloja las nanopartículas de la superficie. Éstas incluso no se pueden eliminar fácilmente por tratamiento con ultrasonidos, lo que sugiere que la fijación de la nanopartícula a la superficie es prácticamente irreversible. Sin embargo, las nanopartículas pueden ser alteradas o disueltas si se tratan químicamente.

Aunque la presencia de plata elemental en la superficie generalmente haría a la superficie, como mínimo, bacteriostática, no necesariamente la haría bactericida. Incluso si lo hiciera, sería extremadamente difícil de sostener tal acción. El aumento de carga de plata puede aumentar de liberación sostenida pero además aumenta el riesgo de citotoxicidad en la utilización final. Las nanopartículas o composiciones de nanopartículas que se pueden utilizar en la presente invención poseen la capacidad de proporcionar la característica antimicrobiana a las superficies para que puedan sostener la actividad durante largos períodos de tiempo sin ser citotóxicas para las células de mamífero. La figura 16 muestra la cantidad de plata liberada (como iones) cada día a partir de una superficie de nylon tratada con dicha composición de plata antimicrobiana. Existe una actividad sostenida antimicrobiana prolongada porque el único cambio que tiene lugar en la superficie después del tratamiento con las composiciones es la impregnación de las nanopartículas de plata. Dado que la actividad se debe a los iones de plata, está claro que la única fuente de iones de plata es las nanopartículas de plata. Los resultados indican que una cantidad eficaz de iones de plata se libera de forma continuada durante largos períodos. Los resultados fueron confirmados además mediante una prueba realizada utilizando tubo de nylon impregnado con nanopartículas de plata radiactivas. Las características de liberación de la plata radiactiva (Figura 16) a una carga de plata similar son comparables a los observados anteriormente.

Debido a que está bien establecido que son los iones de plata ( $\text{Ag}^+$ ) los que dan lugar a la acción antimicrobiana y no la  $\text{Ag}^0$ , se cree que la fuente de iones de plata antimicrobianos son las nanopartículas de plata que residen en la superficie. Los presentes resultados muestran una liberación sostenida de plata iónica a partir de nanopartículas preparadas mediante los procedimientos que se describen en la presente memoria descriptiva. Estimaciones teóricas muestran que al ritmo observado de salida de la plata de la superficie, se necesitarían más de 150 días para agotar completamente la plata, lo que es extraordinario.

50 Otras aplicaciones

En realizaciones fuera del alcance de la presente invención, las composiciones de plata antimicrobianas dadas a conocer en la presente invención pueden ser además el material de partida para producir nanopulvos de plata secos adecuados para la ciencia de los materiales y aplicaciones metalúrgicas. Estas composiciones, acuosas o no acuosas, podrían ser atomizadas en entornos de alta temperatura para producir nanopulvos de plata secos. Las composiciones que se pueden utilizar en la presente invención pueden producirse a gran escala y, debido a que se preparan a partir de productos químicos relativamente baratos, un proceso comercial podría ser bastante factible y podría competir con otros procesos para los nanopulvos de plata secos. Otra ventaja de las composiciones en la producción de nanopulvos de plata secos es que el tamaño promedio de las nanopartículas de  $\sim 10$  nm es pequeño y la distribución de tamaños es relativamente estrecha, dos factores que podrían ofrecer ventaja competitiva sobre nanopulvos de plata con una distribución amplia del tamaño producidos por procesos en seco.

Otras aplicaciones para las composiciones que comprenden nanopartículas de plata dadas a conocer en la presente invención están en la catálisis de la oxidación de olefinas, la separación de compuestos olefínicos, como suspensiones de pulido, disipación de la carga estática de las superficies, aumento de la conductividad térmica de

los líquidos, aumento de la conductividad eléctrica, en la preparación de blindajes para radiofrecuencia o radiaciones similares, en química analítica para espectroscopia Raman de superficie mejorada.

Según un aspecto, la presente invención da a conocer un procedimiento para depositar nanopartículas de plata sobre artículos elastoméricos (por ejemplo, aquellos hechos de silicona) y opcionalmente, convertir el elastómero en conductor, y a los artículos elastoméricos recubiertos con nanopartículas de plata producidos con el mismo. Tal como se utiliza en la presente memoria descriptiva, el término "conductor", se refiere a una conductividad del orden de aproximadamente 0,1 Siemens/m o más. Un artículo conductor incluye un artículo de semiconductor y un artículo con una conductividad similar al metal.

Entre los metales nobles, la plata es bastante versátil dado que sus propiedades antimicrobianas encuentran utilidades generalizadas en aplicaciones biológicas y médicas y su alta conductividad eléctrica y conductividad térmica encuentra aplicaciones en electrónica, y los sectores de transferencia eléctrica y térmica.

Una aplicación según la presente invención que utiliza la conductividad eléctrica elevada de la plata es la fabricación de elastómeros conductores. Se pretende que el término "elastómero" abarque materiales que pueden soportar elongaciones de 1% hasta tan elevadas como 1000%. Estos elastómeros (por ejemplo, láminas o juntas de elastómero) pueden contener hasta aproximadamente 60% de plata en forma de polvo fino para producir altas conductividades. Típicamente estos elastómeros pueden mantener sus conductividades incluso después de ser estirados en un 300%. En formas de láminas, estos elastómeros se pueden aplicar a una superficie para absorber frecuencias de radio, por ejemplo, haciendo de este modo la superficie invisible para la detección por radar, y por consiguiente haciéndola potencialmente útil para aplicaciones militares. Sin embargo, siendo el 60% del peso de la lámina de elastómeros plata, esto añadirá un peso considerable a una aeronave si las láminas de elastómeros se van a utilizar. De este modo existe la necesidad de elastómeros conductores a base de plata que puedan proporcionar invisibilidad al radar y, sin embargo no añadan mucho peso al peso de base de la aeronave. Además, el elastómero conductor puede ser además estirado significativamente, por ejemplo, 300%, sin pérdida de conductividad.

En una realización fuera del alcance de la presente invención para el depósito de nanopartículas de plata en un artículo elastomérico, el procedimiento comprende poner en contacto un artículo elastomérico con una composición de plata en condiciones adecuadas para la reducción de los iones de plata a las nanopartículas de plata, proporcionando de este modo un recubrimiento de nanopartículas de plata a, como mínimo, una superficie o una parte de una superficie del artículo elastomérico. La composición de la plata puede comprender una sal de plata, un disolvente, un agente reductor y un agente estabilizante. En otra realización, según la presente invención, la composición de plata puede comprender nanopartículas de plata producidas de acuerdo con los procedimientos que se dan a conocer en la presente invención. Al término de la etapa de depósito de plata, el artículo se puede enjuagar a fondo con agua desionizada, someter a ultrasonidos para desalojar las nanopartículas de plata débilmente adheridas, y secarse en un horno para eliminar la humedad. El proceso de depósito se puede repetir para obtener un artículo elastomérico conductor con la carga de plata deseada, es decir, la cantidad deseada de nanopartículas de plata presentes. El artículo elastomérico conductor puede ser tratado además con composiciones, tales como el reactivo de Tollen o sus variantes, para cambiar, modificar o mejorar sus propiedades físicas o funcionales.

En un sentido general, la presente invención comprende procedimientos de preparación de artículos elastoméricos conductores.

Una realización de los procedimientos de preparación de elastómeros conductores flexibles comprende (i) limpiar de la superficie del elastómero virgen, (ii) depositar las nanopartículas de plata en las superficies de los elastómeros flexibles, (iii) enjuagar la superficie tratada y, (iv) secar para eliminar la humedad o disolvente. Opcionalmente, después de la obtención de una superficie seca con plata depositada, puede ser recocida para aumentar la resistencia de la capa de plata depositada. Para mejorar la adherencia de la plata a la superficie, opcionalmente se puede incluir una etapa de tratamiento químico húmedo o seco después de la etapa de limpieza anterior pero antes de la etapa de depósito de la plata.

El propósito de la limpieza de la superficie virgen es para garantizar una superficie de base limpia. Sin embargo, esta etapa puede ser omitida sin apartarse del alcance de la presente invención. La etapa de limpieza se puede lograr mediante la utilización de disolventes conocidos, tales como agua desionizada de alta pureza, isopropanol, etanol, glicol, acetona, tolueno, fracciones de nafta, disolventes fluorados, disolventes en base acetato y mezclas de los mismos. Las soluciones acuosas pueden contener opcionalmente agentes surfactantes, jabones y detergentes, ácidos o ser mezclas con disolventes orgánicos. Se entiende que los disolventes o soluciones de limpieza se seleccionan de manera que no dañen los elastómeros por hinchamiento o formación de grietas de las superficies. La etapa de limpieza puede implicar sólo un único enjuague o múltiples enjuagues o enjuagues individuales utilizando diferentes tipos de disolventes o soluciones. Se puede enjuagar con un disolvente orgánico (que es miscible con el disolvente siguiente), seguido de un enjuague con otro disolvente apropiado (ya sea acuoso o no acuoso). Son posibles una variedad de combinaciones de disolventes con el objetivo general de lograr una superficie limpia. El tipo de disolvente de limpieza y los disolventes enumerados anteriormente se presentan a modo de ilustración y de ninguna manera debe interpretarse como que constituyen limitación.

Además de la etapa de limpieza en húmedo descrita anteriormente, se pueden utilizar además procesos secos para completar la tarea. Por ejemplo, los procesos de limpieza a base de plasma (oxígeno o mezclas de gases) pueden utilizarse para limpiar la superficie. Un beneficio adicional de limpieza con plasma es introducir grupos polares en la superficie, especialmente en elastómeros en base polímeros hidrofóbicos, por ejemplo de silicona. El tratamiento con plasma en realidad puede realizar dos funciones; puede limpiar la superficie y además aumentar la polaridad superficie para mejorar la adherencia de la nanoplata a la superficie. Alternativamente, se puede llevar a cabo un tratamiento químico en húmedo con soluciones apropiadas de D-aminopropiltriétoxissilano o con compuestos de azufre tales como tioglicerol o dodecanotiol para mejorar la adherencia de nanopartículas de plata a las superficies flexibles. La utilización de capas de unión conocidas por los técnicos en la materia para mejorar la adherencia se contempla además por la presente invención.

El depósito de nanopartículas de plata en las superficies elastoméricas se lleva a cabo mediante la inmersión de las superficies en una solución que contiene plata. La solución que contiene plata puede ser acuosa o no acuosa. En una realización, se prepara la solución que contiene plata y, a continuación, se sumergen las muestras elastoméricas y se tratan a una temperatura y durante un tiempo predeterminados. En otra variación, las muestras elastoméricas se disponen previamente en un baño o un recipiente y posteriormente la solución que contiene plata se vierte sobre las muestras y se mantiene a la temperatura deseada durante un periodo dado. Las superficies a recubrir pueden ser planas o ser verticales - ambas configuraciones quedan dentro del alcance de la presente invención. En otra realización puede ser deseable depositar plata sólo en un lado de una placa o lámina. En aún otra realización, puede ser deseable depositar plata solamente en áreas sin máscara para formar trazas. En aún otra realización, la plata se puede depositar en niveles conductores sobre sustratos flexibles o no flexibles que tienen canales y eliminar selectivamente la plata de la zona que no es canal para formar canales conductores. Todas estas variaciones quedan dentro del alcance de la presente invención.

La etapa de depósito de la plata se puede ser llevar a cabo a temperatura ambiente o, opcionalmente, por debajo de la temperatura ambiente o por encima de la misma. Diferentes niveles de recubrimiento de plata sobre superficies flexibles pueden ser alcanzados por los procedimientos de la presente invención. Mediante la variación de la concentración de partida de la plata en la composición de tratamiento o, alternativamente, a una concentración dada llevar a cabo el tratamiento a una temperatura más elevada o durante un período más largo, se puede variar el nivel de carga de plata en la capa depositada. Se puede tratar el sustrato elastomérico múltiples veces para aumentar aún más la carga de plata. Pero en general se utilizan menos de cinco tratamientos de plata. Hay varias formas de realización sobre cómo se pueden llevar a cabo los tratamientos de plata. Por ejemplo, se puede elegir aplicar el recubrimiento de plata mediante la utilización de composiciones de nanopartículas de plata que se pueden utilizar en la presente invención en una sola etapa o en varias etapas sucesivas.

En otra realización, se puede utilizar un tratamiento con la composición de nanopartículas de plata y un segundo tratamiento de plata tal como con reactivo de Tollen o sus variantes. En aún otra realización, se puede utilizar uno o más tratamientos de plata con composiciones de nanopartículas de plata y después un tratamiento con el reactivo de plata de Tollen o de composición similar. Se entenderá por los técnicos en la materia que opcionalmente se puede incluir un tratamiento con la solución de sensibilización antes del tratamiento con el reactivo de Tollen. Por lo tanto, se hace evidente para los técnicos en la materia que los procedimientos de la presente invención permiten una excelente flexibilidad en la carga desde pequeñas cantidades de plata (para superficies semiconductoras) a niveles muy altos de plata para producir elastómeros conductores similares a metales. Aunque los valores de conductividad para elastómeros conductores de la presente invención pueden ser 0,1 S/m o más, se pueden preparar elastómeros conductores con valores <0,1 S/m, sin apartarse del alcance de la presente invención. Alternativamente, los elastómeros conductores pueden caracterizarse por la cantidad de metal depositado o que recubre la superficie. Es lógico correlacionar más o menos cantidad de plata por unidad de área con niveles inferiores o superiores de conductividad eléctrica. Un intervalo para la cantidad de metal en la capa conductora eléctrica de elastómeros conductores de la presente invención puede ser 0,03 mg/cm<sup>2</sup> - 50 mg/cm<sup>2</sup>, 0,1 a 20 mg/cm<sup>2</sup>, o 0,5 - 5 mg/cm<sup>2</sup>.

Las composiciones utilizadas para depositar plata sobre superficies flexibles no son muy diferentes a las utilizadas para el depósito de nanopartículas de plata sobre superficies duras. Se describen un gran número de composiciones para la preparación de nanopartículas de plata en la solicitud de patente de EE.UU. No. 2005/027261. Cualquiera de las composiciones descritas en esta solicitud puede ser utilizada en el depósito de plata. En una composición, volúmenes iguales de las soluciones de Tween 20, nitrato sódico y sacarinato de plata se mezclaron bajo agitación seguido de 1/10 del volumen de la solución de Tween 20 como TEMED y se utilizó para tratar el sustrato de silicona flexible en la forma de tiras de 7,62 cm x 2,54 cm (3" x 1") de 2,54 mm (0,1") de espesor. Puede ser evidente para los técnicos en la materia que durante múltiples tratamientos para lograr cargas elevadas de plata, se puede utilizar una composición a base de sacarinato como anión en el primer tratamiento y una composición a base de acetato en tratamientos posteriores una vez o más de una vez. Composiciones basadas en la utilización de la mezcla de aniones se contemplan además para su utilización en la etapa de depósito de plata. Incluso el conocido reactivo de Tollen o sus variantes se puede utilizar después del primer nivel de tratamiento mediante la solución de nanopartículas de plata. En una realización de la presente invención, después de múltiples tratamientos con la composición que contiene plata, pero antes del depósito de plata con el reactivo de Tollen, las superficies se trataron

con una solución de cloruro de estaño. El cloruro de estaño se utiliza para "sembrar" la superficie y acelerar el depósito de plata durante el tratamiento con el reactivo de Tollen. Los técnicos en la materia reconocerán que las sales de otros metales nobles tales como paladio, cobre, etc., se pueden utilizar además en lugar de estaño.

5 Se utilizan composiciones que comprenden TEMED y trietanolamina, pero las composiciones que comprenden cualquiera de los iniciadores adecuados enumerados en la solicitud copendiente núm. PCT/US2005/027261 se puede utilizar para depositar plata sobre sustratos elastoméricos. Del mismo modo, una variedad de agentes surfactantes se pueden utilizar en la preparación de composiciones para el depósito de nanopartículas, tales como polisorbato.

10 Después de la finalización del depósito de plata, las superficies se enjuagan para eliminar el exceso de solución de plata y para lavar las partículas de plata sueltas. Para enjuagar, se pueden utilizar procedimientos tradicionales de enjuague. Las partes recubiertas de plata se pueden rociar con un disolvente de enjuague que puede ser agua. Las piezas se pueden enjuagar con solo levantar hacia arriba y hacia abajo en el baño. Se puede utilizar agua desionizada, pero se puede utilizar además agua de fuentes municipales para reducir los costes. En estos casos, el enjuague final puede ser con agua desionizada. Se puede llevar a cabo además un enjuague adicional con alcohol miscible en agua para deshidratar y secar las superficies. Se pueden utilizar además chorros de agua de alta energía o baños de ultrasonidos para eliminar adicionalmente cualquier partícula residual suelta.

15 El secado de las superficies recubiertas con plata se puede llevar a cabo dejando secar en condiciones ambientales o por soplado de aire caliente sobre las partes. La utilización de lámparas de IR o energía acústica se puede hacer si las áreas superficiales recubiertas son relativamente pequeñas.

20 Opcionalmente, se puede llevar a cabo una etapa de recocido para fusionar el recubrimiento de nanopartículas metálicas para aumentar su resistencia. En el caso de la etapa de recocido, el sustrato subyacente no queda dañado por el mismo. La etapa de recocido se puede llevar a cabo para proporcionar energía térmica a la capa de plata para provocar que su temperatura sea, como mínimo, entre 100°C y el punto de fusión del metal por cualquier medio conocido. La temperatura precisa necesaria para efectuar un recocido adecuado está dictada por el espesor de la capa de plata que va a ser recocida, el tipo de sustrato utilizado, el grosor del artículo, etc.

25 Por ejemplo, el recocido se puede llevar a cabo mediante la exposición de las superficies recubiertas con plata a una llama abierta. Una llama abierta que puede ser controlable se puede generar utilizando propano, butano, acetileno o gases similares. Durante el recocido por llama, es importante que las superficies se puedan mantener en movimiento a fin de no causar puntos calientes. Los sustratos recubiertos con plata se pueden mantener en fijaciones que moverían rápidamente las superficies recubiertas sobre la llama abierta. Las fijaciones son suficientemente flexibles para permitir el recocido de todas las superficies con mínima dificultad.

30 Alternativamente, el recocido puede llevarse a cabo mediante la colocación de los sustratos recubiertos de plata en hornos a una temperatura de recocido deseada. En otra realización, las piezas a recocer se pueden colocar sobre una cinta transportadora que se desplaza a través de un ambiente de temperatura controlada. En otra modificación, los sustratos se pueden mantener en un dispositivo tipo "waffle" de hierro para recocer las superficies de ambos lados a la vez. En aún otra modificación, el recocido se puede llevar a cabo mediante la exposición de los sustratos con nanopartículas de plata a vapor de agua. El vapor puede ser a baja presión o de alta presión y puede ser seco o húmedo. Alternativamente, los sustratos recubiertos de plata pueden ser presionados entre rodillos calientes para llevar a cabo el recocido de la capa de plata. Se contempla además por la presente invención en la etapa de recocido, la utilización de radiaciones electromagnéticas, tales como IR, haces de electrones de alta energía, rayos x, radiación nuclear, láseres. Para ejemplos, un haz láser de alta potencia se puede desplazar a través de un sustrato elastomérico recubierto con plata para crear un patrón conocido de trazas eléctricamente conductoras.

35 Una variedad de sustratos elastoméricos se puede depositar por plata utilizando los procedimientos de la presente invención. Entre los ejemplos seleccionados pero que no constituyen limitación se incluyen silicona, poliuretano, caucho natural y sintético. Por lo demás, el polímero subyacente, que puede ser un polímero sintético o natural y puede exhibir capacidad de soportar tensión baja o alta está abarcado por la presente invención. El sustrato flexible puede comprender polímeros formadores de película sintéticos y naturales conocidos. Entre los ejemplos que no constituyen limitación de polímeros se incluyen poliamidas, poliuretanos, poliacetales, polisulfonas, PBT, PBO, polímeros basados en etileno y propileno, polímeros de acetato, poliacrilatos, policarbonato, PET, PEN o mezclas de los mismos o derivados de copoliméricos. Aunque los sustratos que comprenden los polímeros listados pueden ser flexibles, éstos pueden exhibir sólo bajos niveles de deformación reversible. Aún estos sustratos están abarcados por la presente invención.

40 Diferentes realizaciones de artículos elastoméricos conductores pueden hacerse mediante los procedimientos que se pueden utilizar en la presente invención. En su forma más simple y quizás la forma más útil, láminas o tiras elastoméricas se pueden tratar para depositar un recubrimiento de plata por el procedimiento de la presente invención o sus variantes que se han descrito anteriormente. Una realización en forma de una tira conductora flexible que tiene múltiples capas de plata o cualquiera de los otros metales mencionados se puede hacer tal como se describe a continuación. Una tira de sustrato flexible, por ejemplo, de silicona, se trata para depositar un

recubrimiento de plata en ambos lados con superficies más grandes y, opcionalmente, se realiza un recocido para obtener recubrimiento de plata conductora. A continuación, la tira se trata con una solución de  $\gamma$ -aminopropiltriethoxisilano o una mezcla que comprende el mismo para depositar una fina capa de silano. Después de curar la capa de silano, un recubrimiento viscoso de prepolímero de silicona, tal como Silgard 184, se aplica a ambos lados de la tira para obtener un artículo elastomérico conductor flexible que tiene dos capas de plata. En una variación de esta realización, se puede recubrir una capa de plata en ambos lados tal como antes. A continuación, se puede utilizar una solución de disolución de plata por ejemplo, ácido nítrico concentrado para eliminar el recubrimiento de un lado de la tira. A continuación, se puede depositar una capa de otro metal sobre la superficie desprovista de recubrimiento. Opcionalmente, después del recocido, se obtiene una tira elastomérica conductora con capas metálicas de diferente tipo. Una vez más, mediante la aplicación de un recubrimiento de silicona en la parte superior de la capa metálica con o sin una capa aglutinante tal como  $\gamma$ -aminopropiltriethoxisilano, se obtiene un artículo elastomérico de tipo sándwich tiene dos capas metálicas diferentes. Siguiendo el procedimiento descrito, se puede hacer además un elastómero conductor con más de dos capas metálicas.

#### 15 Medidas de conductividad

Para evaluar si las superficies de los sustratos elastoméricos tienen suficiente conductividad después del depósito de la plata o del metal, se llevaron a cabo mediciones utilizando un multímetro simple. Sin embargo, hay técnicas más sofisticadas, tales como el procedimiento de sonda de 4 puntos que se practica de forma habitual en la industria de semiconductores para la medición de valores de conductividad con la que los técnicos en la materia están familiarizados. La unidad para describir la conductividad es siemens/mm o siemens/cm que es recíproca de la resistividad eléctrica descrita en ohm-cm o ohm-m. Es sencillo pasar de un conjunto de unidades a otro conjunto y viceversa. Otras unidades habituales para describir recubrimientos conductores es ohmios/cuadrado que está relacionada con la resistividad volumétrica mediante la siguiente ecuación.

$$R = r \cdot L / (t \cdot W)$$

En la que R es la resistencia del recubrimiento de película delgada de longitud L y anchura W, r es la resistividad volumétrica en ohm-metro u ohm-cm y, t es el espesor. Para un resistor cuadrado, L = W y por lo tanto R = r/t. De este modo, si se conoce el espesor del recubrimiento, la resistividad volumétrica r se puede determinar y por lo tanto la conductividad se puede calcular.

En el caso de los ejemplos descritos en la presente solicitud, se midieron los valores de resistencia utilizando un multímetro y se informaron. Es bien sabido en la técnica que cuando una lectura de resistencia medible se observa en el multímetro, es un buen indicador de que una continuidad eléctrica se establece a través del recubrimiento metálico sobre el sustrato elastomérico. Para varios prototipos dados a conocer en la presente solicitud, la continuidad eléctrica permaneció establecida incluso después de la aplicación de una tensión axial, de flexión o torsional elevada tal como se indica por las lecturas medibles de las resistencias por el multímetro.

Los procedimientos de preparación de artículos elastoméricos conductores que comprenden de plata u otros metales descritos en la presente memoria descriptiva producen artículos que muestran conductividad en condiciones de tensión elevada. Sin querer estar ligado a ninguna teoría particular, se teoriza que las nanopartículas se depositan sobre el sustrato elastomérico y llenan los huecos en la superficie densamente, produciendo una capa eléctricamente conductora. El recocido posterior de esta capa aumenta su módulo de resistencia lo que permite que esta capa se estire fácilmente incluso bajo alta tensión sin fallo. Como resultado, se mantiene la continuidad eléctrica.

Se dan a conocer además procedimientos para la utilización de los artículos elastoméricos conductores de plata, tales como, sin limitación, proporcionar capacidad de resistencia al fuego, reducir las interferencias electromagnéticas, proteger dispositivos y circuitos contra descargas electrostáticas y proporcionar invisibilidad de radar a aeronaves u otros vehículos militares. Para proporcionar capacidad de resistencia al fuego, no es esencial que los elastómeros tengan que ser eléctricamente conductores.

La presente invención puede proporcionar procedimientos para formar recubrimientos anti-ensuciamiento ("antifouling") en un artículo, y además se dan a conocer los recubrimientos anti-ensuciamiento producidos con los mismos. De forma habitual, los materiales que se sumergen durante largos períodos de tiempo en agua dulce o marina son objeto de crecimiento de organismos microscópicos y macroscópicos. La acumulación de estos organismos es antiestético y en muchos casos interfiere con su función. El proceso natural de crecimiento acumulado se refiere habitualmente como ensuciamiento o bioincrustación de la superficie. Existe una variedad de agentes que pueden ser aplicados a las superficies para inhibir este crecimiento. Estos agentes son conocidos en la técnica como agentes anti-ensuciamiento o agentes "antifouling". Si bien estos agentes son muy eficaces, tienen la limitación fundamental en que contienen agentes muy tóxicos que suelen liberarse de la superficie del artículo y acumularse en el medio ambiente local. Estaño, cobre y cinc son ejemplos de los agentes que causan estos problemas cuando se utilizan para matar la biota local. Se ha demostrado que la plata está bien tolerada por la biota en el área circundante y aún es una manera eficaz de eliminar la incrustación de las superficies tratadas. Se da a conocer en la presente invención un proceso de funcionalización de la superficie, en el que se puede formar un

recubrimiento anti-ensuciamiento sobre un artículo de acuerdo con un procedimiento que comprende poner en contacto el artículo con una composición de plata en condiciones adecuadas para la reducción de iones de plata a las nanopartículas de plata, proporcionando de este modo un recubrimiento anti-ensuciamiento a, como mínimo, una superficie del artículo, en el que la composición comprende una sal de plata de plata, un disolvente, un agente reductor y un agente estabilizante. Por ejemplo, un proceso de funcionalización de la superficie se enseña en la presente memoria descriptiva para la formación de una sal de sacarinato de plata en agua que contiene un agente estabilizador (por ejemplo, Tween) y un agente reductor (por ejemplo, TEMED), que después de un calentamiento leve forma nanopartículas de plata. Diferentes tipos de superficies pueden ser tratados utilizando el proceso de funcionalización de la superficie y estos tratamientos y superficies están contemplados por los procedimientos de la presente invención, incluyendo acero, acero inoxidable, vidrio, titanio, cobre, oro, y una variedad de polímeros, tales como, polipropileno, policarbonato, poliuretano, cloruro de polivinilo, poliestireno, polisulfona, y un número de siliconas, incluyendo HTV y RTV. En algunas realizaciones, las nanopartículas de plata formadas de esta manera están unidas a los materiales muy fuertemente, algunas están unidas firmemente de manera que no pueden desprenderse ni por tratamiento con ultrasonidos.

La presente invención da a conocer además un procedimiento para convertir un artículo o superficie, que está en contacto con un fluido, en resistente a la formación de biopelícula ("biofilm").

El ensuciamiento ("fouling") de las superficies que están expuestas a agua dulce y salada en la naturaleza se piensa que es debido a la formación de una biopelícula, los artículos con los recubrimientos de nanopartículas de plata que se dan a conocer en la presente invención se ensayaron para determinar su resistencia a la formación de biopelículas. Los datos experimentales indican que estos artículos recubiertos con nanopartículas resisten la formación de biopelículas. Por ejemplo, las superficies de acero inoxidable y plásticos (por ejemplo, policarbonato y polipropileno) pueden ponerse en contacto con las nanopartículas de plata o de otro metal utilizando otros procedimientos de acuerdo con realizaciones de la presente invención. Estos materiales se pueden utilizar ampliamente para equipos de procesamiento o almacenamiento de alimentos, que son propensos a la formación de biopelículas durante su utilización. Las superficies tratadas de acuerdo con la presente invención previenen o reducen la formación de biopelículas y, de este modo, minimizan o reducen la probabilidad de transmisión de microorganismos que pueden provocar deterioro de los alimentos y enfermedades. Cualquier artículo o superficie que entra en contacto con un fluido y que puede tener una biopelícula unida o desarrollada pueden ser tratado por los procedimientos y composiciones que se enseñan en la presente memoria descriptiva. Entre los ejemplos de estos artículos o superficies se incluyen, sin que constituyan limitación, dispositivos de almacenamiento y preparación de alimentos, equipos de laboratorio, vehículos marinos o acuáticos, cascos, hélices, anclas, tanques de lastre, motores, postes y equipo de filtración de líquido, tubos, cuerdas, cadenas, peceras, contenedores de líquidos, recipientes de agua, torres de enfriamiento, tanques de agua, cantinas, tanques de combustible y contenedores de almacenamiento.

Recubrimientos de superficie antimicrobianos, tales como, el recubrimiento de plata antimicrobiana que se dan a conocer en la presente invención, pueden prevenir la transmisión de enfermedades entre las personas y/o animales. Las superficies que se tocan por los seres humanos o animales pueden ser tratados por los procedimientos y composiciones que se enseñan en la presente memoria descriptiva y, de este modo, se hacen resistentes a la transmisión de microbios. Esto disminuye el riesgo de transmisión de microbios del medio ambiente. Por ejemplo, la superficie de una pelota de golf muy a menudo se limpia por los jugadores de golf, ya sea lamiéndola o humedeciéndola con saliva. Por lo tanto, existe una amplia oportunidad para la transferencia de organismos de la superficie de las pelotas de golf a la cavidad bucal de los jugadores. Muchos de los organismos que pueden residir en la superficie de una pelota de golf pueden suponer un grave riesgo para la salud de las personas. Se da a conocer en la presente invención un procedimiento para formar un recubrimiento antimicrobiano en una pelota de golf, que comprende poner en contacto una pelota de golf con una composición de plata en condiciones adecuadas para la reducción de los iones de plata a nanopartículas de plata, proporcionando de este modo un recubrimiento antimicrobiano a la pelota de golf, en el que la composición de plata comprende una sal de plata, un disolvente, un agente reductor y un agente estabilizante. Cualquier artículo habitual que tiene una superficie que puede ponerse en contacto con un ser humano o animal puede ser tratado utilizando los procedimientos que se enseñan en la presente memoria descriptiva para proporcionar un recubrimiento antimicrobiano al artículo.

Se da a conocer además en la presente invención un procedimiento para la fabricación de superficies ultrasuaves para aplicaciones en una amplia gama de sectores, entre las que se incluyen, sin que constituyan limitación, la electrónica y la medicina. En una realización, el procedimiento comprende poner en contacto un artículo con la composición plata enseñada en la presente memoria descriptiva en condiciones adecuadas para la reducción de iones de plata a las nanopartículas de plata y unir de forma ordenada las nanopartículas de plata a, como mínimo, una superficie del artículo, en el que la composición de plata comprende una sal de plata, un disolvente, un agente reductor y un agente estabilizante. En estas condiciones, las nanopartículas de plata formadas se adherirán a la superficie. Imágenes de microscopía de electrones de la ubicación de las partículas muestran que pueden estar distribuidos de manera uniforme sobre la superficie cuando la superficie es muy lisa. Cuando la superficie es irregular o rugosa, tal como por ejemplo, con picaduras, ranuras, depresiones, y/o extrusiones, el depósito de partículas se da inicialmente en las partes inferiores de dichas depresiones. A medida que más partículas se depositan existe una tendencia a que las depresiones (por ejemplo, ranuras y huecos) se llenen en primer lugar. El

resto de la superficie se recubre posteriormente por una distribución más uniforme de partículas. Este proceso puede formar un recubrimiento de superficie muy liso, es decir, una nueva superficie en la parte superior de la superficie recubierta. En el caso de la nanopartículas de plata el efecto es la formación de una superficie ultra-lisa y altamente reflectante.

5 En más de una realización de la presente invención, las nanopartículas de plata con un diámetro que varía de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 100 nanómetros se pueden unir a superficies. La unión con la superficie puede ser independiente entre las partículas, de modo que las partículas pueden ser relativamente independientes de sus partículas adyacentes. Esta aplicación de nanopartículas de plata puede producir un efecto beneficioso para el tratamiento de materiales flexibles, tales como, sin que constituyan limitación, globos, y polímeros sintéticos o naturales. Las superficies tratadas de este modo con nanopartículas de plata, incluso a una densidad suficiente para convertirlas en reflectantes y conductoras, se pueden flexionar, estirar, y/o relajar varias veces sin provocar que las nanopartículas de plata aplicados se caigan o se desprendan de la superficie. Estas características hacen que los procedimientos de la presente invención sean útiles para la producción de, por ejemplo, espejos flexibles y polímeros elásticos estirables conductores.

#### Ensayos microbiológicos

20 La actividad antimicrobiana de prototipos de dispositivos preparados con composiciones de plata antimicrobianas se verificó mediante el ensayo estándar de microbiología de zona de inhibición utilizando bacterias del género *Staphylococcus aureus* ATCC 6538. Se cortaron de las muestras discos de tamaño de ~5-7 mm y se colocaron en placas de Agar Mueller Hinton (MHA) que fueron inoculadas con la bacteria y se incubaron durante toda la noche a 37°C. Los discos de los que se liberaron los iones de plata mostraron una zona clara alrededor de ellos. Las muestras no tratadas y SilvaSorb sirvieron como control negativo y positivo respectivamente. Los resultados de los ensayos de la zona de inhibición se presentan en las tablas 9 y 10. Debido a que los prototipos de dispositivos comprenden nanopartículas de plata y sales que no son de plata, el ensayo de ZDI puede no ser el ensayo de monitorización más adecuado para la actividad antimicrobiana. Por lo tanto, se utilizó a menudo un ensayo de eficiencia antibacteriana ("challenge test") para evaluar la actividad microbicida y las características de liberación sostenida. En un ensayo de eficiencia antibacteriana de 8 horas, piezas de catéter de muestra se sumergieron en medio de cultivo en tubos y se inocularon con bacterias. Los tubos se incubaron a 37°C durante 8 horas después de lo cual se diluyeron alícuotas de medio de cultivo y se extendieron en placas de MHA y se contó el número de colonias bacterianas que crecieron después de 24 horas para determinar la tasa de muerte.

35 Composiciones líquidas con composiciones ligeramente diferentes (véase los ejemplos descriptivos) se prepararon con bastante facilidad y se utilizaron para impregnar variedad de sustratos con nanopartículas de plata incluyendo gasa de algodón, fibra de nylon, lentes de contacto y láminas de hidrogel. Todos los prototipos que incluyen polvo de talco amorfo mostraron zonas de inhibición y actividad de liberación antimicrobiana sostenida contra *Staphylococcus aureus* (véase la tabla 9). En los artículos que contienen nanopartículas de plata, la actividad antimicrobiana además se mantiene durante 4 días tal como se desprende de los resultados en la tabla 10. En el caso de algunos sustratos, tales como fibra, catéteres y lentes, la actividad antimicrobiana se ensayó mediante la prueba de eficacia antibacteriana. En esta prueba, los sustratos se prueban contra un recuento bacteriano conocido mientras están inmersos en el medio durante 24 h. El medio se diluyó adecuadamente y se colocó en placas de MHA para estimar el recuento de bacterias supervivientes. Se continuaron los ensayos de eficacia hasta que los sustratos agotaron la cantidad eficaz de plata. Los resultados de las pruebas de eficacia antibacterianas (tabla 11) muestran que los iones de plata se liberan a partir de nanopartículas incrustadas en la superficie del sustrato se producen más de 11 ensayos, es decir, 11 días. En contraste, los productos comerciales similares (catéteres Bardex y Lubrisil LC.) duraron sólo 3 días.

50 **Tabla 9. Ensayo de ZDI utilizando *Staphylococcus Aureus* (Zona de inhibición + disco día/disco día)**

Ejemplo	Sustrato	Datos de ZDI	Ejemplo	Sustrato	Datos de ZDI
A1	Gasa de algodón	9,5/7,0	A11	Gasa de algodón	4,0/1,0
A2	Gasa de algodón	9,0/6,5	A12	Gasa de algodón	3,0/1,0
A3	Lentes de contacto	8,0/6,5	A13	Lentes de contacto	11,0/7,0
A4	Catéter de Si	4,5/4,0	A15	Catéter de nylon	3,0/1,0
A5	Hidrogel	16,0/8,5	A16	Catéter de nylon	7,0/1,0
A6	Lentes de contacto	9,0/6,5	B9	Gel lubricante	6,0/5,0
B1	Polímero hidr.	8,5/6,0	B10	Partículas de alginato	7,0/3,0
B2	Polímero hidr. con cobre	10,0/5,0	A18	Membrana de implante mamario	8,0/6,0
B4	Polvo de talco	7,5/7,0	A7	Fibra de nylon	4,0/1,0

Ejemplo	Sustrato	Datos de ZDI	Ejemplo	Sustrato	Datos de ZDI
A9	Catéter con rec. polímero hidro	6,0/4,5	B15	Tela tejida de polipropileno	9,0/7,0
A10	Lentes de contacto	10,0/6,0			

**Tabla 10: Ejemplos de resultados de transferencia serial contra *Staphylococcus Aureus***

Ejemplo	Sustrato	Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5
A6	Lentes de contacto	13,5/6,5	9,0/6,5	7,0/6,5	6,5/6,5	-
B1	Polímero hidro.	13,5/5,5	8,5/6,0	6,0/5,5	-	-
B2	Polímero hidro. con cobre	12,0/5,0	10,0/5,0	8,0/5,0	7,0/5,5	5,5/5,5

5 La biocompatibilidad de los dispositivos médicos con los tejidos es importante. El ensayo de recubrimiento de agarosa se utiliza para cuantificar el nivel de citotoxicidad inherente presente en el dispositivo. Los resultados de las pruebas de superposición de agarosa verifican que los sustratos que contienen nanopartículas de plata no son ni citotóxicos ni irritantes. El tratamiento con ultrasonidos de fibras de nylon tratadas con plata no tuvo ningún efecto sobre la actividad antimicrobiana y el lavado repetido de la gasa no dio como resultado la pérdida de actividad. Los resultados resumidos en la presente memoria descriptiva demuestran claramente que las composiciones líquidas que contienen nanopartículas de plata son estables, se puede preparar muy fácilmente y de forma barata y se pueden utilizar para convertir en antimicrobianas una serie de superficies de dispositivos.

15 En general, la presente invención comprende composiciones que comprenden nanopartículas. Las composiciones de nanopartículas comprenden un disolvente, una nanopartícula de plata, y un agente estabilizador. Después de la formación de las nanopartículas, puede existir agente reductor residual o sin reaccionar que queda en la composición. Se entiende que en la composición se forman un gran número de nanopartículas. La solución puede ser acuosa o no acuosa. Los disolventes acuosos incluyen agua, y los disolventes no acuosos incluyen cloruro de metileno, cloroformo y otros disolventes clorados alifáticos y aromáticos, ciclohexano, éter dietílico, acetato de etilo y mezclas de los mismos, agentes estabilizadores, estabilizadores, u otros términos similares, que se utilizan de manera intercambiable e incluyen un polímero, un surfactante o ambos. Entre los polímeros se incluyen un homopolímero o copolímero, sintéticos o de origen natural, polímeros de acrilamida y sus derivados, metacrilamida y sus derivados, poliamidas, poliuretanos, polímeros que no tienen una cadena principal particular, pero con segmentos de uretano o grupos de amina terciaria en las cadenas laterales, otros polímeros predominantemente polares en naturaleza o copolímeros que tienen una parte que se deriva de comonomeros polares, metacrilamida, acrilamidas sustituidas, metacrilamidas sustituidas, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilonitrilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico y sus sales (sodio, potasio, amonio), 2-vinilpirrolidona, 2-viniloxazolona, acetato de vinilo, anhídrido maleico. Los surfactantes pueden ser surfactantes aniónicos, no iónicos o anfóteros.

30 Los procedimientos de preparación de nanopartículas de plata comprenden a) añadir sin ningún orden particular, una solución acuosa de una solución de agente estabilizante, una solución donadora aniónica y una solución de sal de plata soluble, y b) añadir una solución de diamina terciaria, y posteriormente c) calentar la solución final para aumentar la reacción. El realizaciones fuera del alcance de la presente invención, un procedimiento puede comprender además la formación de las nanopartículas in situ sobre la superficie de un artículo. Los artículos pueden artículos de fibra tejida o no tejida. El artículo puede ser un dispositivo médico, polímero, fibra, metal, vidrio, cerámica, tejido o una combinación de los mismos.

40 Las nanopartículas pueden ser extraídas en una solución no acuosa. La presente invención comprende además procedimientos de tratamiento de una superficie con nanopartículas de plata, que comprende, a) poner en contacto una superficie con una solución que comprende nanopartículas de plata durante un tiempo suficiente para que una cantidad efectiva de nanopartículas se unan a la superficie, y b) enjuagar la solución de la superficie. Las etapas de puesta en contacto y aclarado se pueden repetir múltiples veces para aumentar el número de nanopartículas que se adhieren a la superficie. La superficie de contacto puede ser un dispositivo médico o cualquiera de los otros artículos o superficies que se describen en la presente memoria descriptiva. El procedimiento comprende además, poner en contacto la superficie con las nanopartículas adheridas a la misma con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno durante un período de tiempo suficiente, y, enjuagar la solución de peróxido de hidrógeno de la superficie, en el que la superficie de contacto puede ser un dispositivo médico, polímero, fibra, metal, vidrio, cerámica, tejido o combinación de los mismos.

50 La presente invención comprende procedimientos para convertir una superficie de elastómero en eléctricamente conductora, que comprende, a) poner en contacto una superficie elastomérica con una solución que comprende nanopartículas metálicas durante un tiempo suficiente para que una cantidad efectiva de las nanopartículas se adhieran a la superficie, y b) enjuagar la superficie. Opcionalmente, estas superficies elastoméricas pueden ser reflectantes. Las nanopartículas de plata utilizadas en estos procedimientos se pueden preparar mediante procedimientos que comprenden, a) añadir en ningún orden particular, una solución acuosa de una solución de agente estabilizante, una solución donadora aniónica y una solución de sal de plata soluble, y b) añadir una solución reductora. El procedimiento para la fabricación de la nanopartícula de plata puede comprender además el

calentamiento de la solución final. Las etapas de puesta en contacto y enjuagado pueden repetirse varias veces para aumentar el número de nanopartículas que se adhieren a la superficie. La superficie de contacto puede ser silicona, poliuretano, caucho sintético o natural, un polímero sintético o natural, polímeros de poliimidas flexibles, poliamidas, poliacetales, polisulfonas, PBT, PBO, polímeros en base etileno y propileno, polímeros de acetato, poliacrilatos, policarbonato, PET, PEN o mezclas de los mismos o derivados copoliméricos. Las superficies elastoméricas o flexibles pueden ser tratadas posteriormente mediante c) la puesta en contacto de la superficie con nanopartículas de elastómero adherida a la misma con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno durante un período de tiempo suficiente, y, d) el lavado de la solución de peróxido de hidrógeno de la superficie.

Se dan a conocer superficies y artículos elastoméricos preparados mediante estos procedimientos, en los que un artículo producido por un procedimiento para convertir una superficie de elastómero en eléctricamente conductora o opcionalmente, en el que el procedimiento comprende a) poner en contacto una superficie elastomérica con una solución que comprende nanopartículas metálicas durante un tiempo suficiente para que una cantidad efectiva de nanopartículas se adhieran a la superficie, y b) enjuagar la superficie. Estos artículos o superficies pueden comprender espejos flexibles, polímeros conductores elásticos estirables, artículos utilizados para reducir interferencias electromagnéticas, para proteger dispositivos y circuitos contra descargas electrostáticas, y para proporcionar invisibilidad al radar a aviones u otros vehículos.

La presente invención comprende además procedimientos para volver un artículo o superficie en contacto con un fluido resistente a la formación de biopelículas, que comprende, a) poner en contacto el artículo o superficie con una solución que comprende nanopartículas metálicas durante un tiempo suficiente para que una cantidad efectiva de nanopartículas se adhieran a la superficie, y b) enjuagar la superficie. Las nanopartículas de plata utilizadas en estos procedimientos pueden ser preparadas mediante procedimientos que comprenden, a) añadir en ningún orden particular, una solución acuosa de una solución de agente estabilizante, una solución donadora aniónica y una solución de sal de plata soluble, y b) añadir una solución reductora. Las nanopartículas de plata utilizadas en estos procedimientos pueden ser preparadas por procedimientos que comprenden, a) añadir sin ningún orden particular, una solución acuosa de una solución de agente estabilizante, una solución donadora aniónica y una solución de sal de plata soluble, y b) la adición de una solución reductora. El procedimiento para la preparación de nanopartículas de plata puede comprender además el calentamiento de la solución final. Las etapas de puesta en contacto y lavado pueden repetirse varias veces para aumentar el número de nanopartículas adheridas a la superficie. El artículo o superficie en contacto con un fluido que se pone en contacto con las nanopartículas pueden estar hecho de acero, acero inoxidable, vidrio, titanio, cobre, oro, polímeros sintéticos y naturales, polipropileno, policarbonato, poliuretano, cloruro de polivinilo, poliestireno, polisulfona, siliconas, HTV, RTV, mezclas o derivados copoliméricos. El artículo o superficie en contacto con un fluido que se va a volver resistente a la formación de biopelículas se puede tratar posteriormente mediante c) la puesta en contacto del artículo o superficie, en contacto con un fluido, con nanopartículas adheridas al mismo con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno durante un período de tiempo suficiente y, d) el enjuagado de la solución de peróxido de hidrógeno de la superficie. Se da a conocer además artículos producidos volviendo a un artículo o superficie, en contacto con un fluido, en resistente a la formación de biopelículas, en el que el procedimiento comprende a) poner en contacto un artículo o superficie en contacto con un fluido con una solución que comprende nanopartículas de plata durante un tiempo suficiente para que una cantidad efectiva de nanopartículas se adhieran al artículo o superficie, y b) enjuagar el artículo o superficie. Entre estos artículos se incluyen, sin que constituyan limitación dispositivos de almacenamiento y preparación de alimentos, equipos de laboratorio, vehículos marinos o acuáticos, cascos, hélices, anclas, tanques de lastre, motores, pilotes y equipos de filtración de líquidos, tubos, cuerdas, cadenas, peceras, contenedores de líquidos, recipientes de agua, torres de enfriamiento, tanques de agua, cantinas, depósitos de combustible, o recipientes de almacenaje.

Se dan a conocer procedimientos de preparación de nanopartículas metálicas que comprenden a) añadir sin ningún orden particular, una solución acuosa de una solución de agente estabilizante, una solución donadora aniónica y una solución de sal metálica soluble y, b) la adición de una solución reductora. La solución de agente estabilizante comprende un surfactante, un polímero o ambos. El polímero es un homopolímero o copolímero, sintético o de origen natural, polímeros de acrilamida y sus derivados, metacrilamida y sus derivados, poliamidas, poliuretanos, polímeros que no tienen una cadena principal particular, pero con segmentos de uretano o grupos de amina terciaria en las cadenas laterales, otros polímeros de naturaleza predominantemente polar o copolímeros que tienen una parte que se deriva de comonomeros polares, metacrilamida, acrilamidas sustituidas, metacrilamidas sustituidas, ácido acrílico, ácido metacrílico, metacrilato de hidroxietilo, acrilonitrilo, ácido 2-acrilamido-2-metilpropanosulfónico y sus sales (sodio, potasio, amonio), 2-vinilpirrolidona, 2-viniloxazolona, acetato de vinilo, anhídrido maleico. Las nanopartículas metálicas se pueden formar in situ sobre una superficie o la superficie de un artículo. Las nanopartículas se pueden extraer en una solución no acuosa.

Debe señalarse que, tal como se utiliza en esta memoria descriptiva y las reivindicaciones adjuntas, las formas singulares "un", "una", y "el" incluyen referentes plurales a menos que el contexto dicte claramente lo contrario.

Debe entenderse, por supuesto, que lo anterior se refiere sólo a realizaciones de ejemplo de la presente invención, y que numerosas modificaciones o alteraciones se pueden hacer en la misma sin apartarse del espíritu y el alcance de la presente invención tal como se indica en la presente descripción.

Aunque las realizaciones de ejemplo de la presente invención se proporcionan en el presente documento, la presente invención no se limita a estas realizaciones. Existen numerosas modificaciones o alteraciones que se les pueden ocurrir a los técnicos en la materia.

5 La presente invención se ilustra adicionalmente por medio de los ejemplos contenidos en la presente memoria descriptiva, que se proporcionan para mayor claridad de la comprensión. Las realizaciones de ejemplo no deben ser interpretadas en modo alguno como que constituyen limitaciones en el alcance de la misma. Por el contrario, se ha de entender claramente que puede recurrirse a varias otras realizaciones, modificaciones y equivalentes de los mismas que, después de leer la descripción en el presente documento, pueden ocurrírseles a los técnicos en la materia sin apartarse de la presente invención tal como se define en las reivindicaciones adjuntas.

**Ejemplos**

15 Los siguientes ejemplos incluyen algunos ejemplos de procedimientos de la presente invención y artículos y superficies tratados con los mismos. Otros ejemplos se dan que no son según la presente invención para facilitar el entendimiento de la presente invención, y de las composiciones utilizadas en la misma

**Ejemplos de dispositivos antimicrobianos 1-37**

20 Ejemplo 1: Gasa de algodón

Se calentó dimetil formamida (5 ml) en un vaso de precipitados a aproximadamente 6°C con agitación. Después de que se hubo retirado la barra de agitación se colocó una gasa de algodón de 5,08 cm x 5,08 cm (2" x 2") (marca Curity, The Kendall Company, Mansfield, Massachusetts) en DMF para absorber todo el disolvente. Se pipeteó una solución de nitrato de plata (0,3 ml, 0,1 M) sobre la gasa. Al cabo de un minuto la gasa se volvió amarilla. Después de 5 minutos, el vaso de precipitados se retiró de la placa caliente y se enfrió a temperatura ambiente. La gasa de color amarillo pálido se lavó a fondo con agua desionizada, se transfirió y se secó en el horno a 40°C.

30 Tabla 9: Ejemplos de liberación sostenida de plata a partir de un ensayo de eficacia antibacteriana contra *Pseudomonas Aeruginosa* ATCC 9027 (Cada ensayo es de 24h)

% Tasa de muerte de <i>Pseudomonas aeruginosa</i>					
Ensayo No.	Tamaño de inoculación (ufc/ml)	Ejemplo 15	Ejemplo 16	Ejemplo 14	Ejemplo 13
1	6300	100	100	100	100
2	4600	100	100	100	100
3	8700	100	100	100	100
4	3000	66,67	100	100	100
5	7000	100	0	100	97,14
6	8000	100	0	100	100
7	4000	100	Parado	100	100
8	7000	100		94,14	57,14
9	5000	100		100	100
10	9000	100		100	100
11	4000	100		100	100
12	8000	54,88		0	0
13	6000	0		0	0

Ensayo de inhibición de biopelícula

35 Para dispositivos médicos permanentes tales como catéteres urinarios o venosos, el hecho de tener características de superficie antimicrobiana es muy útil para reducir al mínimo las infecciones. Aún más importante es la capacidad de dichos dispositivos para evitar la formación de biopelícula. Una vez las bacterias han formado biopelículas, éstas las utilizan como escudo por lo que es difícil deshacerse de ellas. Los antibióticos u otros medicamentos no son eficaces. Una característica distintiva importante de los dispositivos antimicrobianos que se pueden obtener mediante la presente invención es su capacidad para inhibir la formación de biopelícula. Para examinar las características de inhibición de biopelícula de tubería de nylon antimicrobiano, se utilizó un procedimiento basado en el siguiente principio.

45 La formación de biopelícula se puede ser evaluar mediante la inmersión del artículo de ensayo en medio de ensayo que ha sido inoculado con el organismo objetivo. Después de la incubación apropiada, la formación de biopelícula se evalúa mediante la determinación de la cantidad de colorante específico de hidratos de carbono que está unido a la superficie del dispositivo. Existe una relación cuantitativa entre el grado de formación de biopelícula y el residual

hidratos de carbono en la superficie. Esto se puede cuantificar en primer lugar extrayendo el colorante en un disolvente adecuado y posteriormente midiendo la absorbancia en un espectrofotómetro.

La figura 17 resume los resultados de los ensayos de biopelícula en muestras de tubos de nylon con carga de plata (en forma de nanopartículas) de - 600 ppm (en base al peso del tubo). Las muestras tratadas con plata inhiben fuertemente la formación de biopelícula contra *E. Coli*, *Staphilococcus aureus* resistente a la metilina, *Pseudomonas aeruginosa* y *Candida albicans*. En comparación, las muestras de dispositivos no tratados no muestran inhibición (valores altos de absorbancia). Los resultados muestran inequívocamente la resistencia del dispositivo obtenido mediante la presente invención a la formación de biopelícula.

#### Ejemplo 2: Gasas de algodón

Se trató gasa exactamente tal como en el ejemplo 1, excepto en que la concentración de la solución de nitrato de plata fue de 1,0 M.

#### Ejemplo 3: Lentes de contacto

Se enjuagaron lentes de contacto (SEE3, CibaVision Corporation, Duluth, Georgia) para limpiar la solución conservante y se sumergieron en solución de DMF caliente tal como en el ejemplo 1. Con agitación suave, se añadió nitrato de plata (0,3 ml, 1,0 M) gota a gota a la DMF caliente. Después de 5-7 minutos, el contenido del vaso de precipitados se enfrió, se retiraron las lentes y se enjuagaron a fondo con agua desionizada, se transfirieron sobre papel tisú y se secaron en un horno a 40°C. La lente adquirió un tinte amarillo pálido.

#### Ejemplo 4: Segmento de catéter

Se calentó disolvente DMF (10 ml) a ~100°C en un vaso de precipitados con agitación. Se añadió solución de nitrato de plata (0,25 ml, 0,02 M) al disolvente caliente para producir nanopartículas de plata tal como se indica por el color amarillo (debido a la banda de resonancia del plasmón). Un segmento de catéter de silicona previamente limpio (14 Fr, Degania Silicone Ltd, Israel) de ~2,54 cm (1") de longitud se sumergió en la solución amarilla durante 15 minutos. El segmento de catéter se retiró, se aclaró con agua desionizada y se secó. Se observó un pequeño nivel de decoloración del segmento de catéter.

#### Ejemplo 5: Hoja de hidrogel - Procedimiento 1

Se añadieron a agua desionizada (13,3 ml) en un recipiente, con agitación acrilamida (1,482 g), bisacrilamida (0,018 g) y glicerol (1,5 g). De forma separada, se disolvieron en caliente (~60°C) agua desionizada (10 ml), isopropanol y goma guar (0,165 g) y la solución se dejó enfriar a temperatura ambiente. Se mezclaron la goma guar y las soluciones de monómero de acrilamida. A la mezcla, se añadieron nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) y sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M). Con la ayuda de una espátula, se mezcló la masa viscosa. Tras la precipitación del sacarinato de plata, la masa viscosa se volvió opaca blanquecina.

A la masa que contenía sal de plata, se añadió persulfato amónico (0,05 g disueltos en 1 ml de agua) seguido de TEMED (0,063 ml en 1 ml de agua). Después de la adición de TEMED, la masa comenzó volverse lentamente de color marrón sin polimerización inmediata. Después de 8 días, la masa viscosa se había convertido en una lámina de hidrogel de color marrón.

#### Ejemplo 6: Lentes de contacto

Se enjuagaron con agua desionizada lentes de contacto (marca SEE3, CibaVision Corporation, Duluth, Georgia) para enjuagar la solución conservante y a continuación se sumergieron en la solución de nitrato de plata (0,15 ml, 0,1 M) durante 10 minutos. El exceso de solución se drenó y se añadió sacarinato sódico (0,15 ml, 0,125 M) para volver a sumergir las lentes. Las lentes se volvieron opacas debido a la formación in situ de sacarinato de plata. El exceso de líquido y los sólidos sueltos se pipetearon fuera y las lentes se enjuagaron una vez más con agua desionizada. Se añadió TEMED (0,1 ml) mezclada con agua (0,2 ml) para sumergir las lentes e iniciar la reducción. Después de 5 minutos, el líquido se volvió amarillo pálido. En ese punto, todo el líquido se desechó y las lentes se enjuagaron varias veces con agua y se secaron durante toda la noche en condiciones ambientales.

#### Ejemplo 7: Fibra de nylon

Se sumergieron varios cordones de fibras (~1 mm de diámetro) hechos de nylon (poliamida) en la composición de nanopartículas de plata preparada en el ejemplo B6 (volumen total de líquido 10 ml) durante 72 horas a temperatura ambiente. Las fibras sumergidas se lavaron a fondo con isopropanol acuoso al 70% y agua. Las fibras se limpiaron suavemente además con tisú empapado en isopropanol y se secaron durante 15 minutos a 45°C. La parte empapada de las fibras fue de color amarillo claro a marrón.

Ejemplo 8: Segmento de catéter de silicona

Se limpió con isopropanol un segmento de catéter de silicona 14 Fr (Degania Ltd., Israel) de 10,16 cm (4") de longitud y se secó. El segmento se sumergió en 5 ml de solución de sacarina (0,5 g) en THF durante 1 h. El eje se retiró y se enjuagó rápidamente una vez con acetona y se sumergió en una solución de nitrato de plata (0,5 g de nitrato de plata, 5 ml de 90% de acetona/agua) durante 0,5 h. El eje del segmento se retiró y se enjuagó a fondo con agua y finalmente se sumergió en solución de TEMED al 30% en isopropanol. La solución se calentó para inducir la reducción y se dejó durante toda la noche. El segmento se había vuelto de color amarillo lo que indica que la reacción de reducción había progresado. El eje se enjuagó con agua y se secó en el horno a 125°C para eliminar las trazas de TEMED.

Ejemplo 9: Catéter con recubrimiento de polímero hidrófilo

Se sumergió un pequeño segmento de catéter de ~7,62 cm (3") de longitud con recubrimiento de polímero hidrofílico (2,7% de GRAFT-COAT, STS Biopolymers, Henrietta, Nueva York) en una solución de nanopartículas de plata preparada de la forma del ejemplo B4 durante 2 h. Se retiró el segmento y se lavó con agua y se secó a 45°C. Al principio apenas se vio cualquier color, pero después de varios días se desarrolló un color marrón uniforme en el recubrimiento.

Ejemplo 10: Lentes de contacto

Un lente única (SEE3, CibaVision Corporation) se sumergió en 7 ml de la solución madre preparada en el ejemplo B7 a temperatura ambiente durante 12-16 h. La lente se enjuagó con agua y se secó a temperatura ambiente. La lente se cubrió con un recubrimiento de plata transparente brillante uniforme.

Ejemplo 11: Gasa de algodón

Gasas de algodón (marca Curity, The Kendall Company, Mansfield, Massachusetts) de aproximadamente 7,62 cm x 7,62 cm (3"x 3") de tamaño se empaparon sucesivamente con nitrato de plata (0,1 M) y sacarinato sódico (0,125 M) con secado después de cada remojo y se secaron a 110°C durante 10 minutos. La gasa seca con sal de plata se sumergió de nuevo en solución de TEMED al 30% en isopropanol durante 72 h, se enjuagaron a fondo con agua, se dejaron en remojo durante 24 horas en agua para eliminar las trazas de disolvente y se secaron. Las gasas se volvieron amarillas después de unas 3 horas de remojo en TEMED. El color no se pierde durante las etapas de enjuague e impregnación en agua.

Ejemplo 12: Gasa de algodón

Gasas de algodón idénticas a las del ejemplo 16 se impregnaron en solución de nanopartículas de plata-PAA (5 ml) preparada de la forma del ejemplo 40 durante 72 h. Las gasas se enjuagaron con agua y se dejaron en remojo en agua durante 24 horas y se secaron. Las gasas tomaron una tonalidad amarilla anaranjada y no perdieron color durante las etapas de enjuague e impregnación en agua.

Ejemplo 13: Lentes de contacto

Se prepararon lentes de contacto transparentes con nanopartículas de plata embebidas tal como se describe a continuación. La composición que contienen nanopartículas de plata se preparó por disolución de Tween 20 en agua (1 ml), seguido de la adición de sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M), nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) y TEMED (0,1 ml). La solución (0,5 ml) después de envejecimiento durante una semana, se diluyó hasta 2 ml con agua y una lente de contacto lavada previamente se sumergió en la misma durante toda la noche. La lente se lavó con agua, se secó suavemente, y se secó en el horno a 75°C durante 0,5 h.

Ejemplo 14: Catéter de silicona

Se lavó con alcohol isopropílico (isopropanol) un segmento de catéter de silicona 16 Fr (~15,24 cm de longitud (6")) y se secó. Se sumergió en TBDF durante 1 h para provocar el hinchamiento de sus paredes y posteriormente se sumergió durante toda la noche en una solución de nanopartículas de plata de 1 semana de antigüedad preparada de la siguiente manera. Se disolvió Tween 20 (0,025 g) en solución de sacarinato sódico (5 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (5 ml, 0,1 M) y se añadió 0,5 ml de TEMED a la misma. El líquido resultante se calentó brevemente (10 s) en el horno de microondas haciendo que la solución se volviera de color marrón amarillento. Después de inmersión durante toda la noche, el catéter se enjuagó con agua, isopropanol y agua de nuevo y se secó en el horno.

Ejemplo 15: Catéter de nylon - Procedimiento 1

Una pieza de catéter de nylon de diámetro ~1 mm, y 38,1 cm (15") de longitud (IFLOW Corporation, Lake Forest, California) se limpió con isopropanol y se secó. El catéter se sumergió durante toda la noche en la solución madre de nanopartículas de plata (90 ml) preparada de acuerdo con el procedimiento del ejemplo 44, se lavó con agua,

isopropanol y se secó con un paño y se secó adicionalmente en un horno a 45°C. Después del tratamiento, el catéter adquiere una tonalidad de amarillo.

#### Ejemplo 16: Catéter de nylon - Procedimiento 2

5 Un segmento de catéter de nylon de ~10,16 cm (4") de longitud pero por lo demás similar al del ejemplo 15 se sumergió brevemente (1 minuto) en una solución en THF de  $\gamma$ -aminopropiltriethoxisilano (0,1 ml silano/5 ml de THF), se retiró y se secó al aire durante unos minutos. La muestra recubierta de silano se sumergió en una solución madre de nanopartículas de plata recién preparada (ejemplo 44) durante toda la noche. El segmento del catéter se lavó con  
10 agua, EPA y se secó con un paño. La muestra adquiere un color amarillo más uniforme e intenso que la muestra del ejemplo 15.

#### Ejemplo 17: Catéter de silicona - Bard

15 Un segmento de catéter de ~7,62 cm (3") de longitud (marca Lubrisil, BARD Inc. Covington, Georgia) se limpió con isopropanol y se sumergió durante toda la noche en una solución madre de nanopartículas de plata preparada mediante el procedimiento del ejemplo 14. El segmento se enjuagó con agua, isopropanol y se secó en el horno a 45°C. Éste adquirió un color marrón amarillento pálido.

#### Ejemplo 18: Membrana de silicona de implantes mamarios

20 Se impregnaron 3 piezas (~2,54 cm x 2,54 cm (1" x 1") de membrana de implantes mamarios (~0,5 a 1 mm de espesor) hechas de silicona con nanopartículas de plata mediante, en primer lugar hinchamiento de acuerdo a la etapa en el ejemplo 14 e inmersión durante toda la noche en una solución de nanopartículas de plata hecha por el  
25 procedimiento del ejemplo 44. Las piezas se lavaron con agua, isopropanol y se secaron en horno a 75°C durante unas horas. Cada pieza después del tratamiento adquirió una tonalidad amarillento pálido.

#### Ejemplo 19: Citotoxicidad de hebras de fibra de nylon

30 Una solución de nanopartículas de plata se preparó mezclando en primer lugar 0,2 g de Tween 20 en 4 ml de agua, añadiendo 4 ml de sacarinato sódico (0,125 M), y posteriormente 4 ml de nitrato de plata (0,1 M) seguido de 0,4 ml de TEMED y calentando en horno de microondas (1500 W de potencia ) durante 10 segundos y posteriormente enfriando a temperatura ambiente. Cuatro hebras de fibra de nylon (~1 mm de diámetro y 22,86 cm (9") de longitud)  
35 se sumergieron en la solución durante toda la noche. Las hebras se enjuagaron con agua varias veces y se secaron al aire. Después de la impregnación con las nanopartículas de plata, la superficie de la fibra adquirió un color marrón amarillento.

Utilizando de superposición de agarosa, no se observó citotoxicidad hacia las células de fibroblastos L929. El contenido de plata de la fibra fue de ~800 ppm.

#### Ejemplo 20: Citotoxicidad del catéter de silicona del ejemplo 14

40 Utilizando la superposición de agarosa no se observó citotoxicidad hacia las células fibroblastos L929 debido al catéter tratado con plata. Se estimó que el contenido de plata del catéter era mayor que 800 ppm.

#### Ejemplo 21: Efecto de los procedimientos de esterilización sobre sustratos con nanopartículas de plata

45 Los catéteres de silicona del ejemplo 14 y las hebras de fibra de nylon del ejemplo 19 se sometieron a esterilización con óxido de etileno (ETO). Las muestras se expusieron a dosis típicas de ETO de productos de alto volumen, tales como tubos médicos y kits. Después de la esterilización hubo un pequeño cambio detectable visualmente después de la esterilización. Ambas muestras se volvieron un poco más oscuras que el tono inicial.

#### Ejemplo 22: Intento de "blanquear" el color amarillo de la gasa de plata que comprende nanopartículas de plata

50 Varias piezas de gasa de algodón (7,62 cm x 7,62 cm (3"x3") de Curity (Kendall) se purgaron con 2 ml cada una de una solución que comprende nanopartículas de plata preparada de acuerdo con la siguiente manera: 10 ml cada una de soluciones madre de Tween 20 (concentración: 50 g/l), sacarinato sódico (0,125 M) y nitrato de plata (0,1 M) se mezclaron en mezclador de vórtice y se añadió TEMED (1 ml). La solución resultante se calentó en un horno microondas durante 30 segundos para dar una solución de color marrón amarillento que se enfrió a temperatura  
55 ambiente.

60 Se absorbió la humedad de las piezas de gasa y se secaron en el horno a 45°C durante toda la noche. Con el secado el color de la gasa cambia a marrón claro. Las gasas se sumergieron en solución de peróxido de hidrógeno al 10% (25 ml). No se observó cambio de color en los primeros minutos, aunque después de más de una hora el color marrón fue mucho más claro. Después de 24 horas de inmersión, las piezas de gasa se habían vuelto blancas. Se les absorbió la humedad y se secaron en un horno a 45°C durante 1 hora y se dejaron bajo la luz del laboratorio  
65

para exposición continua durante 36 h. Salvo una ligera decoloración en algunos puntos, las gasas parecieron sin cambios proporcionando a los presentes inventores otro procedimiento de preparación de material de gasa de plata antimicrobiano.

5 Ejemplo 23: Impregnación del catéter de silicona mediante tratamiento con composición de nanopartículas plata no acuosa

10 Se preparó una composición acuosa similar a la del ejemplo 50 y se dejó en reposo durante más de una semana en un vial tapado. La composición se diluyó con 25 ml de agua desionizada y se extrajo con ~15 ml de cloroformo. Una parte de las nanopartículas de plata se extrajo en la fase de cloroformo. Un segmento de catéter de silicona limpio (14Fr, Degania Ltd, Israel) se sumergió en la fase de cloroformo durante 0,5 h. La parte sumergida del catéter se hinchó debido a la absorción de disolvente. A continuación, se retiró el catéter y sin enjuagar se secó en el horno a 45°C durante 15-20 minutos. Después del tratamiento, éste adquiere un color amarillo pálido que después de 24 horas se volvió a rojo anaranjado. El cambio de color indica la presencia de nanopartículas de plata en las paredes del catéter. Se encontró que era antimicrobiano en el ensayo de eficiencia antibacteriana de 24 h.

15 Ejemplo 24: PTFE tratado con plata

20 Se mezclaron 10 ml de cada una de las soluciones madre de Tween 20 (concentración: 16,7 g/l), sacarinato sódico (0,125 M) y nitrato de plata (0,1 M) en mezclador de vórtice y se añadió TEMED (1 ml). La solución resultante se calentó en un horno de microondas durante 60 segundos para dar una solución de color marrón amarillento. Se envolvió cinta de sellado de hilo de PTFE de (4") de longitud alrededor de un tubo de ensayo y posteriormente este tubo se coloca dentro de un tubo de ensayo grande y la solución de nanopartículas de plata se vertió en ambos tubos para sumergir la cinta durante 24 horas y se mantuvo a 55°C. La cinta se enjuagó a fondo con agua varias veces y se secó durante 0,5 h a 55°C. Después de la impregnación con nanopartículas de plata la cinta adquirió un color amarillo pálido. Se encontró que era antimicrobiana en un ensayo de eficacia antibacteriana de 24 h.

25 Ejemplo 25: PP tratado con plata

30 Se mezclaron 10 ml de cada una de las soluciones madre de Tween 20 (concentración: 16,7 g/l), sacarinato sódico (0,125 M) y nitrato de plata (0,1 M) en mezclador de vórtice y se añadió TEMED (1 ml). La solución resultante se calentó en un horno microondas durante 60 segundos para dar una solución de color marrón amarillento. Tiras de PP se trataron en su superficie para mejorar la humectabilidad acuosa de la siguiente manera: Se sumergieron 4 tiras de polipropileno (7,62 cm x 0,64 cm (3" x 1/4")) en 80 ml de ácido sulfúrico 9 M en agitación durante 40 h. Después de esto, las tiras se enjuagaron con agua varias veces y se escurrieron sobre papel y posteriormente se secaron con aire. A continuación, la tira se coloca en una solución en TEGF de  $\gamma$ -aminopropil trietoxisilano hecha añadiendo el silano (0,2 ml), 0,1 ml de agua y 0,1 ml de trifluoruro de boroeterato a 10 ml de THF. Después de inmersión durante 5 minutos, se retiraron las tiras y se secaron al aire brevemente y posteriormente a 55°C durante 0,5 h.

40 Las tiras tratadas con silano se sumergieron en una solución de nanopartículas de plata preparada anteriormente durante 4 h, se enjuagaron, se eliminó la humedad sobre papel y se secaron con aire. Cada tira adquirió el color amarillo pálido que indica la impregnación de las nanopartículas de plata.

45 Ejemplo 26: Efecto de la relación <1 de Sac/Ag sobre el depósito de Ag en fibras de nylon

50 Se agitaron conjuntamente en un vórtice una solución de Tween 20 (3 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (3 ml, 0,025 M) y nitrato de plata (3 ml, 0,1 M). Se añadió TEMED (0,1 ml) y se agitó con vórtice de nuevo. La adición de TEMED volvió la mezcla de color amarillo pálido. La solución se calentó brevemente en el microondas a ~55°C y 4 hebras de fibra de nylon limpias se sumergieron en la solución caliente durante 4 h. La parte sumergida de las fibras se volvió de color negro azulado. Las fibras se limpiaron a fondo y se secaron. Se encontró que las fibras fueron antimicrobianas en el ensayo de ZDI.

55 Ejemplo 27: Polisulfona tratada con plata

60 Se agitaron conjuntamente en un vórtice una solución de Tween 20 (2 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (2 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (2 ml, 0,1 M). Se añadió TEMED (0,2 ml) y se agitó con vórtice de nuevo. La solución se calentó brevemente en el microondas a ~70-75°C y se enfrió a 55°C y posteriormente siete piezas de 15,24 cm (6") de tubos de polisulfona huecos (<0,5 mm de diámetro) se sumergieron en la solución caliente durante 4 h. Los tubos se enjuagaron con agua y se centrifugaron con los tubos sumergidos en agua para limpiar desde el interior. Los tubos de polisulfona blancos se habían vuelto de color amarillo y resultaron ser antimicrobianos en el ensayo de ZDI.

65 Ejemplo 28: Procedimiento para depositar plata sobre tejidos mediante el tratamiento con una composición a base de fumarato del ejemplo B33 y ácido acético

Varias piezas de gasa de algodón (5,08 cm x 5,08 cm (2"x2")) de rollo de gasa Bulkee II) se tratan con la composición

de nanopartículas de plata preparada en el ejemplo 70 por inmersión en la composición durante algunos minutos, seguido del secado y posteriormente se vuelven a sumergir en ácido acético diluido (5 ml de ácido acético glacial en 100 ml de agua) durante unos minutos para precipitar las nanopartículas de plata estabilizadas con fumarato. Después de la eliminación de la humedad en el papel y el secado en el horno a 55°C durante 0,5 h, se obtienen gasas con plata como un material de color amarillo claro. Se espera que las gasas sean antimicrobianas.

Ejemplo 29: Efecto del amoniaco en catéteres hechos de material tubular de nylon PEBEX®

Piezas de tubos de catéteres impregnados con nanopartículas de plata (2 piezas de 5,08 cm (2") de longitud, 1 mm de diámetro exterior, y 0,6 mm de diámetro interior, hechas de material tubular de polímero de poliamida de calidad PEBEX®) se sumergieron en una solución de amoniaco diluido (2 ml de amoniaco al 28% en 8 ml de agua) en un tubo de ensayo para examinar si las nanopartículas de plata se pueden disolver. No se observó ningún cambio en el color después de 16 h lo que sugiere que no hay efecto del amoniaco al ~7% en las nanopartículas de plata impregnadas en una superficie.

Ejemplo 30: Desagüe de PVC tratado con plata

Se sumergió una tubería de cloruro de polivinilo (PVC) de varios pies de longitud que tiene 6,35 mm (1/4") de diámetro exterior durante toda la noche en una solución de nanopartículas de plata preparada a partir de solución de Tween 20 (160 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (160 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (160 ml, 0,1 M) después de la mezcla sucesiva y la agitación conjunta durante 15 minutos. Se añadió TEMED (16 ml) y se agitó. La solución se calentó en el microondas a ~70-75°C y se enfrió a 55°C. La tubería se retiró y se enfrió en agua desionizada, se enjuagó con agua en circulación y se secó al aire. La tubería era incolora antes del tratamiento y fue de color amarillo y de color uniforme. Se encontró que era antimicrobiana en el ensayo de eficacia antibacteriana.

Ejemplo 31. Catéteres de tubo de nylon de calidad PEBEX® tratados con plata - condiciones frente a ppm

Este ejemplo examina los efectos del tiempo, la concentración de nitrato de plata inicial y la temperatura sobre la cantidad de plata depositada en el material de tubo de nylon de pequeño diámetro de tipo PEBEX® de grado de nylon. El tubo simula un tipo de material utilizado en catéteres. El tubo tiene ~1 mm de diámetro exterior y 0,6 mm de BD y tuvo una longitud de 68,58 cm (27").

Se mezclaron sucesivamente una solución de Tween 20 (160 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (160 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (160 ml, 0,1 M) y se agitaron conjuntamente durante 15 minutos. Se añadió TEMED (16 ml) y se agitó. La solución se calentó en el microondas a 70-75°C y se enfrió a 40-45°C. Una docena de piezas de catéteres se colocaron en una placa pirex y se pesaron boca abajo (para evitar que floten). La solución de nanopartículas de plata enfriada se vertió sobre los catéteres en la placa y se separó un catéter en un punto temporal dado, se limpió a fondo y se secó al aire. El tubo de nylon adquiere color amarillo de intensidad creciente con el tiempo. Se analizó el contenido de plata por AAS de las muestras de tubo.

La prueba se repitió a 55-60°C por enfriamiento de la solución a esa temperatura antes de verterla sobre los catéteres. El contenido de plata (como promedio de 3 partes- parte superior, media e inferior- del catéter) en función del tiempo de tratamiento a dos temperaturas se lista en la tabla 12.

Tabla 12: Contenido de plata en tubo de nylon en ppm

Tiempo de tratamiento	T~40-45°C	T~55-60°C
0,25	51	110
1	122	230
2	130	440
4	179	1017
8	290	1897

Ejemplo 32: Efecto de la concentración de plata en la carga sobre el material de tubo de nylon

Para estudiar el efecto de la concentración, se varió la concentración de partida de nitrato de plata en la preparación de la solución de tratamiento. Para este experimento se utilizó plata radiactiva y los recuentos determinaron el contenido de plata en lugar de técnica de ensayo de AAS.

Brevemente, se mezclaron sucesivamente solución de Tween 20 (13,3 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (1,3 ml, 0,125 M) y 1,3 ml Nitrato de plata <sup>110m</sup>Ag (en diferentes concentraciones), agua (24 ml) y se agitaron conjuntamente durante 15 minutos. Se añadió TEMED (0,13 ml) y se agitó. La solución se calentó en el microondas a ~70-75°C enfrió a 52°C. A la solución se le añadieron 33 piezas de material de tubo de 2 cm de longitud y se centrifugaron brevemente para eliminar las burbujas de aire y se incubaron a 52°C durante 16 horas. Los catéteres se enjuagaron completamente y se secaron al aire.

A partir de los recuentos medidos y actividad específica, se determinó la cantidad de plata depositada en los tubos. Los resultados se presentan a continuación en la tabla 13.

**Tabla 13: Carga de  $^{110m}\text{Ag}$  en muestras de tubos de nylon**

Muestra No.	AgNO <sub>3</sub> en la solución de tratamiento (g/l)	Contenido de Ag en el tubo (ppm) (n=5)
1	0,755	1422
2	0,670	1330
3	0,548	1235
4	0,426	1019
5	0,296	876

5

Ejemplo 33: Tubo de nylon tratado con plata - efecto del ácido nítrico

Se preparó siguiendo el procedimiento del ejemplo 31, un catéter de tubo de nylon (1 mm diámetro exterior) hecho de PEBEX que tiene carga de plata de ~920 ppm. La pieza de catéter de color ámbar de 2,54 cm (1") de longitud se sumergió en 5 ml de ácido nítrico diluido (preparado a partir de 0,5 ml de ácido nítrico de grado técnico y 4,5 ml de agua) durante toda la noche. La pieza se lavó con agua desionizada dos veces, posteriormente con isopropanol y se secó por soplado de gas nitrógeno. Después del tratamiento ácido, la pieza se blanqueó a amarillo pálido. El análisis de plata por AAS mostró una carga de 350 ppm que indica una reducción de ~62% de la carga inicial.

Este ejemplo proporciona un procedimiento para alterar la carga de plata de artículos impregnados con nanopartículas de plata mediante el tratamiento con ácido nítrico si la carga real excede un objetivo propuesto. Durante el ensayo, se observó decoloración (indicando la pérdida de la plata) del sustrato debido a la exposición a vapores de ácido nítrico. Este resultado proporciona un procedimiento para crear un patrón de nanopartículas de plata en la superficie que las porta mediante la exposición a vapores de ácido nítrico o de otros ácidos que poseen características similares.

Ejemplo 34: Tubo de nylon tratado con plata - efecto de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>

Las muestras de tubos de nylon depositados con  $^{110m}\text{Ag}$  después del experimento del ejemplo 32 se utilizaron en este ejemplo para estudiar el efecto del H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> para eliminar el color ámbar de la superficie del tubo. Inmediatamente antes de la inmersión de los tubos de muestra en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, se determinó la carga de plata en ppm midiendo la radiactividad. Las muestras en tubos separados se sumergieron a continuación en 2 ml de solución de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> al 30% durante 24 horas a temperatura ambiente. Se observó la formación de burbujas debido al oxígeno en las superficies de los tubos haciendo que las piezas de los tubos a menudo flotarían. El día siguiente, todas las muestras habían cambiado de color de ámbar a incoloro. La radiactividad de las muestras se midió de nuevo y de la actividad específica, se calculó la carga de plata. Los resultados se dan a continuación (tabla 14) indican que la pérdida de plata debido al tratamiento con peróxido es equivalente a la pérdida durante 24 horas de inmersión en solución salina. Las superficies que comprenden nanopartículas de plata de color ámbar se vuelven incoloras sin pérdida de plata (o actividad antimicrobiana).

35

**Tabla 14: contenido de  $^{110m}\text{Ag}$  en muestras de tubos de nylon antes y después del tratamiento con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**

Muestra No.	AgNO <sub>3</sub> en la solución de tratamiento original (g/l)	Contenido de Ag en el tubo (ppm) (n=5) antes de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Contenido de Ag en el tubo (ppm) (n=5) después de H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>
1	0,755	1181 ± 9	1173 ± 10
2	0,670	1095 ± 3	1088 ± 4
3	0,548	1015 ± 3	1009 ± 4
4	0,426	800 ± 6	795 ± 7
5	0,296	700 ± 5	696 ± 5

Ejemplo 35: Implantes metálicos antimicrobianos

Se mezclaron con agitación 10 ml de cada uno de: solución de surfactante Tween 20 (16,7 g/l), sacarinato sódico (0,125 M), nitrato de plata y 20 ml de agua desionizada en un vaso de precipitados dando lugar a una suspensión con partículas blancas. A la suspensión, se añadió TEMED (1,5 ml) y se mezcló brevemente. El contenido se calentó durante un minuto en un horno de microondas y la solución caliente se vertió en tres partes de implantes metálicos colocados en una placa de Petri de vidrio. La placa se cubrió y se calentó a 70°C durante 4 horas. Las partes metálicas se retiraron de la solución, se enjuagó con agua desionizada varias veces, se colocó en un vaso de precipitados con agua y se sometió a ultrasonidos durante 15 minutos para eliminar las partículas sueltas. Las piezas metálicas se secaron en aire. El implante con superficie impregnada de nanopartículas de plata mostró

45

actividad antimicrobiana contra pseudomonas que sostuvo durante 3 días. En contraste, las partes metálicas no tratadas de control mostraron crecimiento bacteriano incontrolado.

#### Ejemplo 36: Espumas de poliuretano antimicrobianas

Se preparó una composición de nanopartículas de plata antimicrobiana mezclando 25,5 ml de cada uno de: solución de Tween 20 (5,2 g/l), sacarinato sódico (0,0125 M) y nitrato de plata (0,01 M) seguido de adición de TEMED (0,255 ml) y calentando la mezcla a 48°C durante 16 h. La solución enfriada se utilizó en la preparación de espumas. Cuadrados de 2,54 cm (1") de espuma Supersoft S00-T de Lindell Manufacturing de Michigan y de grado médico (tipo 562-6) de Rynel Corporation de Maine se sumergieron en composiciones de nanopartículas de plata y se escurrieron ligeramente y se secaron en un horno a 45°C durante 0,5 h. Se encontró que las espumas eran antimicrobianas en un ensayo de ZDI contra *Staphylococcus aureus* y *Pseudomonas aeruginosa*.

#### Ejemplo 37: Segmentos de catéter de silicona antimicrobianos - efecto de los diferentes procesos de esterilización

Varios segmentos de catéteres de silicona limpiados con alcohol isopropílico (14 Fr, Degania Silicone Ltd., Israel) se empaparon en THF durante un periodo de 15-30 minutos. Por separado, se preparó una composición de nanopartículas de plata antimicrobiana mezclando volúmenes iguales de Tween 20 (50 g/l), sacarinato sódico (0,125 M) y nitrato de plata (0,1 M) y posteriormente añadiendo TEMED (una décima parte del volumen de la solución madre individual). La mezcla resultante se calentó brevemente en el horno de microondas durante 30 a 45 segundos hasta que la solución se volvió amarilla. La solución se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente los tallos de catéter hinchados en THF se colocaron en la solución de nanopartículas de plata durante toda la noche para depositar las partículas sobre la superficie del catéter de silicona. Los tallos se enjuagaron a fondo con agua y se secaron al aire. Después de la impregnación con plata, el color cambia de marrón amarillento a marrón grisáceo. Algunos tallos con nanopartículas de plata, se esterilizaron mediante esterilización por vapor a 122°C durante 15 minutos, proceso de haz de electrones (aproximadamente 30 KGy) y proceso de ETO estándar comercial. Los tallos de catéter con plata esterilizados resultaron ser igualmente antimicrobianos durante más de 7 ensayos de eficacia antibacteriana (24 h) frente a cepas de *Pseudomonas aeruginosa* con dosis de inoculación  $\sim 5 \cdot 10^3$  ufc/ml con 100% de tasa de muerte. Ninguno de los procesos de esterilización estudiados tuvo un efecto adverso en la propiedad antimicrobiana de los catéteres.

#### Ejemplo 38: Polímero reticulado hidrofílico

Se añadieron a agua desionizada (13,3 ml) en un recipiente bajo agitación, acrilamida (1,482 g), bisacrilamida (0,018 g) y glicerol (1,5 g). A la mezcla, se añadieron nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) y sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M). Tras la precipitación del sacarinato de plata, el líquido resultante se volvió opaco blanquecino.

A la masa que contiene la sal de plata, se añadió persulfato amónico (0,05 g disueltos en 1 ml de agua) seguido de TEMED (0,113 ml en 1 ml de agua). Después de la adición TEMED, la masa comenzó a cambiar lentamente a color marrón y se dejó reposar para que polimerizara durante toda la noche para producir un polímero sólido frágil de color marrón rojizo.

#### Ejemplo 39: Polímero reticulado hidrofílico modificado con cobre

Una parte del polímero sólido ( $\sim 0,1$  g) del ejemplo 38 y una solución de cloruro cúprico (1 ml, 0,1 M) se colocaron en un vial tapado y se dejaron reposar durante varios días. El color marrón del polímero había cambiado a azul debido a la hidratación por la solución de cloruro de cobre y la conversión de las nanopartículas a cloruro de plata.

#### Ejemplo 40: Lámina de hidrogel - Procedimiento 2

Una solución de polímero que contiene nanopartículas de plata se preparó tal como se describe a continuación. Se disolvió acrilamida (0,5 g) en agua desionizada (5 ml). A la solución con mezcla, se añadieron persulfato amónico (16 mg) y TEMED (0,02 ml) para formar la solución de polímero de poli(acrilamida) (PAA). En la solución de PAA diluida en primer lugar con 5 ml de agua, se precipitó sacarinato de plata mediante la adición sucesiva de sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M). La formación de nanopartículas de plata por reducción se inició mediante la adición de TEMED (0,05 ml) a la solución de PAA (indicado porque la solución se volvió marrón rojizo). Si es necesario, la solución se calentó para iniciar la reacción de reducción. La solución se dejó reposar durante, como mínimo, 1 día para completar la reducción.

Se añadieron bajo agitación a la solución de PAA - nanopartículas de plata preparada anteriormente, acrilamida (1,482 g), bisacrilamida (0,018 g) y glicerol (1,5 g). Separadamente, se añadieron isopropanol y goma guar (0,165 g) a agua desionizada (10 ml) caliente ( $\sim 60^\circ\text{C}$ ), para formar una solución que se enfrió a temperatura ambiente. Se mezclaron a goma guar y la solución de nanopartículas de plata-monómero de PAA. A la mezcla, se añadió solución de peróxido de hidrógeno (2 ml, 10%) haciendo que la solución se volviera pálida desde su color marrón rojizo original. Inmediatamente después de añadir el iniciador, persulfato amónico (0,05 g), la solución de monómero con

nanopartículas de plata formó un gel de color marrón rojizo. El gel se transfirió a una placa de Petri y se dejó secar durante toda la noche.

#### Ejemplo 41: Polvo de talco

Se preparó una composición que contiene nanopartículas de plata tal como se describe a continuación. El surfactante Tween 20 (0,05 g) se disolvió en agua (2,5 ml). A la solución de surfactante, se añadieron sucesivamente sacarinato sódico (0,25 ml, 0,125 M), nitrato de plata (0,25 ml, 0,1 M) y TEMED (0,1 ml). La mezcla se calentó brevemente en horno de microondas para iniciar la reducción de la sal de plata y después se enfrió a temperatura ambiente.

Por separado, se mezclaron polvo de talco (0,5 g), isopropanol (1 ml) y agua (4 ml) en un vaso para obtener una suspensión uniforme. A la suspensión, se añadieron 0,5 ml de la composición de nanopartículas de plata preparado anteriormente y se mezcló en un mezclador de vórtice. Los sólidos de color crema se recuperaron por centrifugación y se secaron en el horno a 45°C durante unas horas.

#### Ejemplo 42: Composición acuosa que contiene nanopartículas de plata

Se añadieron sacarinato sódico (0,25 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (0,25 ml, 0,1 M) a agua (1 ml) en un tubo de ensayo. Se añadió surfactante Tween 20 (0,05 g) a la suspensión resultante, seguido de TEMED (0,05 ml) para iniciar la reacción de reducción. En unos minutos, apareció el color amarillo que se intensificó a lo largo de la noche. La absorbancia de una solución diluida en agua (dilución 1 a 5) se midió en el intervalo de 400 nm - 550 nm. La absorbancia máxima se observó a 415 nm.

#### Ejemplo 43: Composición acuosa que contiene nanopartículas de plata

Se preparó una composición con nanopartículas de plata exactamente tal como en el ejemplo 42, excepto en que el volumen de sacarinato sódico, nitrato de plata y TEMED se duplicó. La solución resultante mostró una absorbancia máxima a ~415 nm.

#### Ejemplo 44: Solución madre acuosa que contiene nanopartículas de plata

En un recipiente, se disolvió Tween 20 (0,5 g) en agua (10 ml). A éste, se añadieron sucesivamente sacarinato sódico (10 ml, 0,125 M), nitrato de plata (10 ml, 0,1 M) y TEMED (1 ml). La mezcla líquida se calentó (30 segundos) brevemente en el horno de microondas (Instamatic Cooking de Quasar) en el ajuste MEDIO. Ésta se volvió amarilla después del calentamiento debido a la formación de nanopartículas de plata.

#### Ejemplo 45: Composición de nanopartículas de plata estabilizada con polímero

Se disolvió acrilamida (2,96 g) en 25 ml de agua. A la solución, se añadieron persulfato amónico (0,1 g) y TEMED (0,125 ml), y se mezcló para iniciar la polimerización. Después de 10 minutos, se añadieron a la solución de polímero viscoso sacarinato sódico (1,25 ml, 1 M) y nitrato de plata (1 ml, 1 M). El color de la solución cambió a rojo anaranjado en cuestión de minutos. La solución se calentó durante 30 segundos en el horno microondas si es necesario para acelerar la reacción de reducción. El valor de la absorbancia alcanzó un máximo a una longitud de onda de 440 nm.

#### Ejemplo 46: Gel lubricante

Se preparó un gel lubricante (Bard Inc., Covington, Georgia) con nanopartículas de plata tal como se describe a continuación. En primer lugar, la solución de nanopartículas se preparó y después se mezcló con el gel. Se disolvió en agua (10 ml) sal sódica de CMC (0,05 g, alto grado de viscosidad, Sigma). A la solución de CMC (1 ml), se añadieron sucesivamente sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M), nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) y TEMED (0,1 ml). La solución se volvió de color amarillo y adquirió una débil fluorescencia verde. Se añadió al gel lubricante (8 g) en un recipiente, una solución de CMC-AgNP (0,2 ml) preparada anteriormente y se mezcló hasta uniformidad con una varilla de vidrio. El gel con nanopartículas de plata adquirió un tono anaranjado pálido.

#### Ejemplo 47: Esferas de alginato

Se preparó una solución de nanopartículas de plata-PAA según el procedimiento del ejemplo 40. La solución se añadió a una solución de alginato sódico (1 g/50 ml de agua). Se añadió la solución resultante gota a gota a una solución de cloruro cálcico al 2% agitada (400 ml) para formar micropartículas de alginato con nanopartículas de plata embebidas. Las micropartículas se filtraron y se lavaron una vez con agua desionizada y se almacenaron en húmedo. Las micropartículas adquirieron un color amarillo la traza de fluorescencia verde.

Ejemplo 48: Composición de esmalte de uñas

Un polímero utilizado en la aplicación de esmalte de uñas, Avalure 120 (1 ml), se mezcló con una solución de nanopartículas de plata (1 ml) sobrante de una preparación similar a la del ejemplo A19 y se extendió sobre un portaobjetos de vidrio limpio y se secó a 45°C. La película seca en el cristal no cambió de color de amarillo inicial incluso después de más de dos meses, lo que indica que no hay aglomeración de las nanopartículas de plata en películas secas por mecanismos de difusión.

Ejemplo 49: Composición de nanopartículas de plata de acesulfamo potásico

Una composición que comprende nanopartículas de plata se preparó en un vial dram mediante la mezcla de Tween 20 (0,3 ml, 65 g/l), solución de acesulfamo potásico (1 ml, 0,125 M), TEMED (0,3 ml) y por último añadiendo solución de nitrato de plata (0,75 ml, 0,1 M), con agitación en vórtice después de añadir cada ingrediente. La mezcla resultante se calentó en un horno de microondas durante 10 segundos, se enfrió y se midió la absorbancia de 400 a 500 nm. Se encontró que la máxima longitud de onda fue de 415 nm.

Ejemplo 50: Preparación de la composición que comprende nanopartículas de plata a partir de ácido barbitúrico

Se pesó ácido barbitúrico (0,368 g) y se añadió a 10 ml de agua desionizada. Se añadió carbonato sódico (0,105 g) al agua para convertir el ácido en su sal sódica y la solución se clarificó. Se añadió una solución de nitrato de plata (1 ml, 1 M) para precipitar el barbiturato de plata como una suspensión fina. A 1 ml de suspensión de sal de plata, se añadieron 0,3 ml de Tween 20 (65 g/l) y 0,3 ml de TEMED y la mezcla se calentó durante 10 segundos en el horno de microondas. Un color naranja rojizo apareció lo que indica la formación de nanopartículas de plata. Se midió la máxima longitud de onda en 415 nm.

Ejemplo 51: Composición de nanopartículas de plata a partir de sacarinato sódico

Una composición que comprende nanopartículas de plata se preparó en un vaso de precipitados mediante la mezcla de Tween 20 (1 g) en 20 ml de agua desionizada, a continuación, adición de solución de sacarinato sódico (20 ml, 0,125 M), solución de nitrato de plata (20 ml, 0,1 M) y finalmente TEMED (2,0 ml). La mezcla resultante se calentó en una placa caliente con agitación a 60-70°C durante 15 min. Aproximadamente a 45°C, el color cambió a amarillo y continuó volviéndose más oscuro. Algo de precipitado blanco se observó en la parte inferior del vaso de precipitados. La absorbancia frente a 1 curva medida de 400 a 500 nm fue similar a una solución preparada de manera similar, pero sometida a microondas. La máxima longitud de onda se encontró que era 415 nm. La forma de calefacción no alteró la curva de absorbancia.

Ejemplos 52: Composición de nanopartículas de plata no acuosa de oleato sódico

Una composición acuosa que comprende nanopartículas de plata se preparó en un tubo de ensayo mediante la mezcla de Tween 20 (0,3 ml, 65 g/l), oleato sódico (1 ml, 0,125 M), TEMED (0,3 ml) y finalmente la adición de solución de nitrato de plata (0,75 ml, 0,1 M) y calefacción en el horno de microondas durante unos segundos hasta que la solución se volvió amarilla. Se observó una absorbancia máxima a 415 nm. Se añadió tolueno (2 a 3 ml) a la composición acuosa, y se agitó para homogeneizar los contenidos que se dejaron en reposo durante 2-3 semanas, cuando todo el tolueno se hubo evaporado.

A la composición acuosa en el tubo de ensayo, se añadió cloroformo (3 ml) y se agitó para extraer las nanopartículas de plata a la fase de cloroformo no acuoso. La capa de cloroformo se volvió de color ámbar marrón, ya que ganó una cantidad copiosa de nanopartículas de plata. La absorbancia de la fase de cloroformo después de la dilución se midió de 300 a 550 nm. El máximo se observó a 420 nm y la forma de la curva era idéntica a la curva de la composición acuosa (véase la figura 1). El líquido acuoso todavía rico en nanopartículas de plata se extrajo de nuevo con una segunda parte de cloroformo (3 ml) para extraer más nanopartículas de plata. Una pieza de 2,54 cm x 2,54 cm (1" x 1") de una tela tejida de polipropileno que tiene un acabado de tipo satinado se sumergió en la 2ª capa de cloroformo y se retiró rápidamente y se dejó secar al aire durante unos minutos. El color de la tela cambió de blanco a amarillo pálido/naranja. En un ensayo de ZDI frente a *Staphylococcus aureus* se encontró que era antimicrobiana.

Ejemplo 53: Composición de nanopartículas de plata a partir de hidantoína

Una composición que comprende nanopartículas de plata se preparó a partir de hidantoína de la siguiente manera: se preparó en primer lugar hidantoinato de plata de acuerdo con un procedimiento descrito en el ejemplo 2 de la Solicitud de Patente de EE.UU. No. 2003/0186955. A continuación, se mezclaron hidantoinato de plata (0,05 g), agua desionizada (6,7 ml), y solución de Tween 20 (3 ml, 16,7 g/l) en un tubo de ensayo y se añadió TEMED (0,3 ml) y el contenido se agitó en vórtice y se calentó en un horno de microondas durante 30 segundos para dar una mezcla marrón amarillenta. El máximo absorbancia de la mezcla a 420 nm confirmó la presencia de nanopartículas de plata.

Ejemplo 54: Composición no acuosa de nanopartículas de plata

Una composición no acuosa que comprende nanopartículas de plata se preparó tal como se describe a continuación: se utilizó oleato sódico (3,3 ml, 4 g/l) como estabilizador en lugar de Tween 20. Se mezcló con el sacarinato sódico (0,3 ml, 0,125 M) en un tubo de ensayo. A esta mezcla, se añadió nitrato de plata (0,3 ml, 0,1 M) seguido de agua (6 ml). Finalmente se añadió TEMED (0,17 ml). La mezcla resultante se sometió a microondas durante 20 segundos para que se calentara y poner en marcha la formación de nanopartículas. Sólo se observó un color tenue. El contenido ahora en un vaso de precipitados se calentó sobre una placa caliente para evaporar toda el agua. Después de la mayoría del agua que se evaporara el vaso de precipitados se enfrió y se añadieron 25 ml de cloroformo para extraer las nanopartículas de plata. El cloroformo adquirió un color amarillo que indica la presencia de nanopartículas de plata. El Máximo de absorbancia se observó a ~430 nm.

Ejemplos 55: Composición no acuosa de nanopartículas de plata

Una composición no acuosa que comprende nanopartículas de plata se preparó tal como se describe a continuación. En primer lugar se preparó una composición acuosa que comprende nanopartículas de plata en proporciones similares a las del ejemplo 44 y se dejó evaporar a una masa de color marrón viscoso. A esta masa se añadió cloroformo (2-3 ml) para extraer las nanopartículas de plata. Inmediatamente la capa de cloroformo se volvió de marrón amarillento. La absorbancia máxima fue de 415 nm y en forma la absorbancia frente a longitud de onda de la curva fue similar a la del ejemplo 52. Unas gotas de la capa de cloroformo obtenida se extendieron sobre un portaobjetos de vidrio. Después del secado la película dio aspecto brillante y adquirió un color turquesa.

Ejemplo 56: Composiciones acuosas de nanopartículas de plata con CMC como agente estabilizante

Se preparó una solución de sal de Na CMC disolviendo 0,05 g de polímero en agua (10 ml). En un tubo de ensayo, se mezclaron la solución de CMC anterior (1 ml), sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M). Finalmente, se añadió TEMED (0,1 ml) y la mezcla de agitó con vórtice. Se observó un cambio de color a amarillo de la solución en pocos minutos, indicando la formación de nanopartículas. La intensidad de color de la solución aumentó con el tiempo. La solución además adquirió una fluorescencia verde. Se observó la absorbancia máxima a 438 nm.

Ejemplo 57: Composiciones acuosas de nanopartículas de plata con CMC como agente estabilizador

En el ejemplo 56 anterior, se reemplazó el sacarinato sódico por una solución de sal de acesulfamo potásico y se repitió la preparación. Se observó de nuevo el color marrón amarillento debido a las nanopartículas de plata en solución. La absorbancia no se registró. La preparación se repitió con sal de acesulfamo potásico en lugar de sacarinato sódico. La solución obtenida, una vez más adquiere color de marrón amarillento lo que indica la presencia de nanopartículas de plata.

Ejemplo 58: Composiciones acuosas de nanopartículas de plata con alginato de propilenglicol como agente estabilizante

En el ejemplo 56 anterior, la sal de Na de CMC se reemplazó por alginato de propilenglicol y se repitió la preparación. Se encontró que la absorbancia máxima era de 440 nm. La solución además adquirió fluorescencia verde pero en menor intensidad que en el ejemplo 56.

Ejemplo 59: Composiciones acuosas de nanopartículas de plata utilizando diferentes agentes surfactantes como agentes estabilizantes

Se prepararon soluciones madre de surfactante a ~65 g/l utilizando Tween 20, Tween 80 y estearato de polioxietileno. Para preparar las soluciones que comprenden nanopartículas de plata, se mezcló una solución del agente surfactante dado (0,3 ml), solución de sal potásica de acesulfamo (1 ml, 0,125 M), solución de nitrato de plata (0,75 ml, 0,1 M) y posteriormente se añadió TEMED (0,3 ml). Las soluciones se calentaron en el horno de microondas brevemente hasta que la solución se volvió amarilla. La absorbancia frente a los datos de longitud de onda se registró para cada surfactante (Figura 18). A pesar de que se observó una pequeña diferencia en el máximo, todos estuvieron en el intervalo de 415-425 nm lo que indica que un tamaño de nanopartículas consistente.

Ejemplo 60: Composiciones de nanopartículas de plata preparadas utilizando trietanolamina

Polvo de sacarinato de plata se preparó a partir de mezclas equimolares de soluciones de nitrato sódico y sacarinato de plata. Se añadió polvo de sacarinato de plata (30-35 mg) a una solución de Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l) y después se añadió agua (4 ml). A esta mezcla, se añadió trietanolamina (0,225 g) y se calentó brevemente en el microondas hasta que el contenido se volvió amarillo.

Se prepararon diferentes artículos con propiedades antimicrobianas utilizando esta composición anterior. Se prepararon fibras de nylon por inmersión durante 2 horas a 55°C y enjuague de las mismas. Se prepararon gasas de

algodón y piezas de raso (5,08 cm x 5,08 cm (2" x 2")) sumergiéndolas en la composición anterior durante un minuto, eliminando la humedad y sumergiéndolas en etanol (10 ml) durante 5 minutos, volviendo a eliminar el líquido y secándolas a 55°C durante 15 minutos.

5 Ejemplo 61: Composiciones de nanopartículas de plata preparadas utilizando alcohol de polivinilo (PVA)

Se preparó una solución de PVA en agua desionizada (0,02-0,03 g/10 ml). Se agitaron en vórtice conjuntamente la solución de PVA (1 ml), sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M). Se añadió TEMED (0,1 ml) y se agitó de nuevo con vórtice. Los contenidos se calentaron brevemente en un horno de microondas. La solución se volvió marrón grisácea aunque el máximo de absorbancia de la solución fue de 455 nm.

10 Ejemplo 62: Composiciones de nanopartículas de plata de utilizando poliacrilamida (PAA) como estabilizador

Una prueba idéntica a la de ejemplo 61 se llevó a cabo pero en lugar de PVA, se utilizó poliacrilamida. Se preparó PAA como un concentrado y se añadieron 0,05 g de concentrado a 1 ml de agua. El máximo de absorbancia de la composición estuvo en 450 nm y su color era de color marrón.

15 Ejemplo 63: Composiciones de nanopartículas de plata utilizando polivinil pirrolidona (PVP) como estabilizante

En el ejemplo 61, se reemplazó PVP por solución de PVP (0,25 g/10 ml de agua) y se repitió la prueba. La composición resultante después del calentamiento se volvió verde en lugar de amarillo. El máximo de absorbancia se observó en 435 nm, siendo el espectro menos agudo que en el caso de utilización del Tween 20, lo que indica una distribución de partículas amplia.

20 Ejemplo 63: Composiciones de nanopartículas de plata utilizando sorbato potásico como estabilizador

Se preparó una solución de sorbato potásico (0,1 M). La solución de sorbato (1 ml) se mezcló con Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l), y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) y se agitaron con vórtice conjuntamente. Se añadió adicionalmente TEMED (0,05 ml) y se agitó con vórtice de nuevo. Se calentó brevemente el contenido en un tubo de ensayo cuando el color de la solución cambió a amarillo anaranjado. El máximo de absorbancia de la composición estuvo en 410 nm. Este ejemplo muestra que se puede utilizar una molécula que contiene un doble enlace (sorbato de plata) como la fuente de plata.

25 Ejemplo 64: Composición de nanopartículas de plata utilizando oleato sódico sin Tween 20

Se disolvió oleato sódico (4-5 mg) en 1 ml de agua en un tubo de ensayo. Se añadieron a éste sacarinato sódico (1 ml, 0,105 M) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) para dar un precipitado grosero blanco. Al tubo de ensayo se añadió TEMED (0,2 ml) y se sometió brevemente a microondas para calentar el contenido. Al calentar tuvo lugar un cambio de color a amarillo lo que indica la formación de nanopartículas de plata. No se registró el máximo de absorbancia.

30 Ejemplo 66: Composición de plata que comprende el complejo plata-TEMED

Se mezclaron en un tubo de ensayo solución de Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l) y nitrato de plata (1 ml, 0,01 M). A continuación, se añadió TEMED (0,1 ml) y se calentó brevemente en el horno de microondas para depositar la plata como película metálica en las paredes del tubo. El área de la superficie de vidrio recubierta con la película metálica púrpura se volvió poco humectante al agua tal como se indica por la interfase agua-aire plana en lugar de una interfase curvada.

35 Ejemplo 67: Composición de plata que comprende sorbato -Efecto del etanol sobre la estabilidad

Las soluciones de nanopartículas de la composición de plata del ejemplo B27 se prepararon diluyendo con agua y mezcla de 66% de agua-33% de etanol (factor de dilución 1:100). Los espectros de UV/VIS se registraron bien de la solución fresca o bien de la solución a base de agua-etanol después de 5 días. No se observó ningún cambio en los espectros lo que indica la tolerancia al etanol de las nanopartículas de plata.

40 Ejemplo 68. Utilización de diferentes aminos como agentes reductores

Se agitaron conjuntamente solución de Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l), sacarinato sódico (1 ml, 0,125 M) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M). Se añadieron diferentes aminos (0,1 ml) y se agitaron con vórtice de nuevo. Si es necesario, el contenido se calentó brevemente en horno de microondas. Se registraron los máximos de absorbancia de las soluciones.

Se probaron las siguientes aminos: N,N,N',N'-tetrametilbutilendiamina, etanolamina, ciclohexilamina, dipropilamina, trietanolamina. De éstas, la dipropilamina y la trietanolamina dieron con éxito la solución de color amarillo que indica la presencia de nanopartículas de plata con soluciones idénticas con máximo de absorbancia a 415 nm y las formas de las curvas espectrales prácticamente idénticas.

Ejemplo 69: Composición de plata utilizando polvo de sacarinato de plata

Se añadió polvo de sacarinato de plata (15-20 mg) a solución de Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l) y después se añadió agua (2 ml). A esta mezcla, se añadió trietanolamina (0,1 g) y se calentó brevemente en el microondas hasta que el contenido se volvió amarillo. El máximo de absorbancia de la solución fue de 420 nm y la forma del espectro UV-VIS fue idéntico a una composición preparada por la formación in situ de sacarinato de plata.

Se prepararon fibras de nylon por inmersión en la composición nanopartículas de plata anterior durante 2 horas a 55°C y se enjuagaron. Se prepararon piezas de gasa de algodón y de raso (5,08 cm x 5,08 cm (2"x2")) por inmersión en la composición anterior durante un minuto, y posteriormente se escurrieron y sumergieron en etanol (10 ml) durante 5 minutos, se escurrieron de nuevo y se secaron a 55°C durante 15 minutos. Las fibras exhiben actividad antimicrobiana.

Ejemplo 70: Composición de plata que comprende fumarato

Se preparó fumarato sódico tal como se describe a continuación: se añadió 0,116 g de ácido fumárico a 10 ml de agua en un tubo de ensayo. Posteriormente, se añadieron 2 equivalentes molares de carbonato sódico para formar fumarato sódico. Sin aislar el fumarato sódico, 1 ml de la solución de fumarato sódico anterior, solución de Tween 20 (1 ml, 16,7 g/l) y nitrato de plata (1 ml, 0,1 M) se mezclaron sucesivamente y, posteriormente se añadió TEMED (0,1 ml). El contenido del tubo se calentó brevemente en el microondas para producir una solución de color amarillo con un máximo de absorbancia a 420 nm. Sin Tween 20, el color de la solución es de color púrpura.

Ejemplo 71: Gel que comprende nanopartículas de plata

En un recipiente, se pesó glicerol (5,0 g), se añadió la carboximetil celulosa (0,5 g) y se mezcló a mano las partículas de celulosa para recubrir uniformemente con glicerol. Se añadió agua desionizada caliente (40 ml) al recipiente y la masa resultante se mezcló para producir gel suave. Se añadió la composición de nanopartículas de plata a partir de trietanolamina (0,1 g) del ejemplo 60 y se mezcló hasta uniformidad para dar un gel de color amarillo. A una parte del gel (10 g), se añadió 1 g de cada de ácido cítrico y agua para proporcionar un gel antimicrobiano que podría utilizarse en el tratamiento de la onicomicosis.

Ejemplo 72: Elastómero conductor basado en silicona

Doce tiras de prueba de silicona (Tipo BMSI-7Z o 72B, Meggitt Silicone Products, McMinnville, Oregon) en forma de hueso de perro (11,43 cm (4,5") de longitud y " de ancho en los extremos, 6,35 cm (2,5") de longitud y 0,64 cm (0,25") de ancho en el cuello) se sumergieron en isopropanol del 99% en un vaso de precipitados de vidrio y se sometieron a ultrasonidos durante 10 minutos (Sonicator Fisher Scientific Modelo FS30), el exceso de líquido se enjuagó, y se secó en un horno a 45°C durante 10-15 minutos. A continuación, las tiras de ensayo se transfirieron a un recipiente con 450 ml de ácido nítrico al 23% y se agitaron lentamente durante toda la noche (o durante 24 horas) a 25°C en un agitador de balanceo. Las tiras se lavaron a fondo con agua desionizada hasta que no quedó ni rastro de ácido en el agua de enjuague. En otro recipiente se preparó solución de nanopartículas de plata mediante la mezcla de solución de Tween 20 (160 ml, 16,7 g/l), solución de sacarinato sódico (160 ml, 0,025 M), y solución de nitrato de plata (160 ml, 0,1 M). La mezcla se agitó durante 5 minutos después de cada adición de la solución.

La solución se calentó en un horno de microondas brevemente y se detuvo el calentamiento cuando la temperatura de la solución alcanzó ~55°C. En una placa Pyrex plana las tiras se colocaron planas en una malla de nylon y la solución de nanopartículas de plata caliente se vertió sobre las tiras para sumergir las tiras por completo. Las tiras se dejaron en el horno a 55°C durante 18 h. El tratamiento con nanopartículas de plata se repitió dos veces, pero la duración se aumentó a 24 h. Antes del segundo tratamiento con plata, las tiras de ensayo se lavaron en primer lugar con 200 ml solución de Tween 20 (4,2 g/l). Después del segundo tratamiento con plata, las tiras se lavaron una vez más con solución de Tween 20 (4,2 g/l), seguido de enjuagues con agua corriente y después se secaron en el horno a 45°C durante 15-20 minutos. Cuatro tiras se retiraron y se guardaron para otro experimento. Un tercer tratamiento de plata se llevó a cabo en las 8 tiras restantes utilizando una solución de nanopartículas de plata a partir de 100 ml de cada de solución de Tween 20 (16,7 g/l), solución de sacarinato sódico (0,025 M), y la solución de nitrato de plata (0,65 M) durante 16 h a 55°C.

Después del tercer tratamiento de plata, las tiras se enjuagaron con agua desionizada, se sometieron a ultrasonidos en agua y en isopropanol durante 10 minutos cada uno y posteriormente se dejaron sobre en toallas de papel para secar al aire. Cada pieza adquirió un brillo metálico de color turquesa verdoso que era bastante uniforme. Cuando se midieron con un multímetro (Extech Instruments), no se observó continuidad eléctrica en ninguna de las tiras. A continuación, cada tira se recuece con llama pasando la tira varias veces a través de llama de butano de un quemador de llama de butano Lenk (Modelo 65). Se tuvo cuidado de no provocar ninguna quemadura en la silicona subyacente. Las tiras se enfriaron posteriormente a temperatura ambiente y se ensayó la continuidad eléctrica a tensión cero y a un máximo de ~300% de elongación. Se registraron resistencias eléctricas en los rangos de 3 a 20 ohmios cuando se analiza a través de la longitud de la tira. Cuando se elonga al 300%, se registraron valores de

resistencia de 1 a 3 kilohmios. No todas las 8 muestras mostraron continuidad a 300% de elongación pero todas mostraron continuidad hasta diferentes grados de tensión. Incluso después de múltiples ciclos de elongación, no se perdió la continuidad eléctrica en las muestras de ensayo, lo que sugiere robustez de la capa de plata depositada. A pesar del depósito de la capa de plata en las tiras, el aumento de su peso posterior al tratamiento con plata fue insignificante indicando que se depositó una capa muy delgada de plata.

#### Ejemplo 73: Elastómero conductor basado en silicona

Las 4 tiras de ensayo adicionales preparadas en el ejemplo 72 se trataron de forma ligeramente diferente. Las tiras fueron tratadas con el reactivo de Tollen para depositar plata a un ritmo mucho más rápido que la velocidad en el tercer tratamiento del ejemplo 72. Las tiras de ensayo se sumergieron durante 10 segundos en una solución preparada disolviendo cloruro de estaño ( $\text{SnCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ , 2,5 g) en 50 ml de agua desionizada y 5 ml de HCl concentrado, después se aclararon con agua y se secaron brevemente al aire. A continuación, las tiras se sumergieron durante 6 minutos en solución de reactivo de Tollen a 25°C preparado mediante la mezcla de nitrato de plata (0,1 M, 196 ml), hidróxido sódico (10%, 16 ml), hidróxido amónico (25%, 112 ml) y solución de glucosa (0,1 M, 48 ml). Las tiras se eliminaron, se enjuagaron con agua, se secaron al aire y se recocieron con llama como en el ejemplo C1 sobre llama de butano. Cuando se ensayaron sobre su continuidad eléctrica bajo tensión, se registraron resistencias eléctricas superiores a las muestras del ejemplo 72.

#### Ejemplo 74: Espejo flexible basado en plata

Un espejo flexible además fue construido por los presentes inventores. Una cinta adhesiva de poliimida Kapton® (aproximadamente 7,62 cm (3") de longitud y 1,27 cm (0,5") de ancho) se aplicó a un portaobjetos de vidrio limpio. El portaobjetos de vidrio se suspendió de un gancho de tal manera que la cinta se sumergió completamente en ~150 ml de solución de nanopartículas de plata en un recipiente mantenido a 55°C durante 4 h. La solución se preparó mezclando 50 ml de cada una de las soluciones de Tween 20 (5,6 g/l), sacarinato sódico (0,025 M), nitrato de plata (0,1 M), y TEMED (5 ml). Ésta calentó a 55°C en un horno de microondas.

Después del tratamiento con plata, el portaobjetos y la película se enjuagaron bien con agua, se sometieron a ultrasonidos en agua durante 10 minutos para eliminar los residuos sueltos, se secaron con pistola de aire caliente. La poliimida se depositó con un espejo reflectante brillante de plata. La mitad del espejo se recoció a la llama tal como se describe en el ejemplo 72. Se encontró que la parte recocida se adhería mejor a la cinta Kapton® subyacente, mientras que la región no recocida se podía desprender. La parte recocida pudo doblarse sin que el espejo de plata se descascarara, lo que indica una buena adherencia.

#### Ejemplo 75: Película de Kapton con recubrimiento de plata

Una tira de Kapton se recubrió con nanoplata utilizándose tal como en el ejemplo 74 anterior, pero se trató en su lugar durante 1 h a 55°C. La tira de Kapton reflectante brillante resultante se pegó a un portaobjetos de vidrio con cinta adhesiva Scotchgard® para mantenerla plana durante el recocido. El recubrimiento de plata se recoció con llama de butano a lo largo de su longitud (~1 min con pausas para enfriar la tira). Se examinó la conductividad de la película enfriada mediante la medición de su resistencia a lo largo de su longitud (~una distancia de 7-8 cm). Se observó una resistencia que varía de 100 a 3.000 ohmios en varios puntos, lo que demuestra que el recubrimiento de plata se volvió conductor después del recocido. La tira se enrolló alrededor del portaobjetos de vidrio de 2 mm espesor y todavía se leyeron valores de resistencia observado anteriormente. El recubrimiento de plata recocido mostró resistencia a la flexión.

#### Ejemplo 76: Lámina de acrílico recubierto

Una tira de polímero acrílico recubierto (suministrado por Rohm & Haas Co., Philadelphia, Pensilvania) de 1 cm de ancho y ~8 cm de longitud se sumergió en una solución idéntica a la del ejemplo 74. Después de 1 h a 55°C, se retiró la tira, se enjuagó con solución de Tween 20 (4,3 g/l) y agua desionizada. La tira se trató a 55°C durante 1 h una segunda vez utilizando una solución que contiene plata idéntica recién hecha para depositar más plata. La muestra se recoció con llama tal como en el ejemplo 2, se enfrió y se ensayó su continuidad eléctrica. A lo largo de su longitud de 7-8 cm el recubrimiento de plata fue conductor con valores de resistencia que dieron 30 - 34 kilohmios.

#### Ejemplo 77: Material de tul eléctricamente conductor

Material de tul fabricado de polímero de poliamida (comprado en una tienda local de la tela) en forma de cuadrados de 5,08 cm x 5,08 cm (2"x 2") (total - 10 muestras) se sumergió en una solución hecha a partir de 200 ml de Tween 20 (16,7 g/l), 200 ml 0,075 M de acetato sódico y 200 ml de nitrato de plata (0,1 M) y TEMED (20 ml). La solución se calentó a 55°C y después de períodos de 2, 4, 6, 9 y 12 h se retiraron dos muestras y cada una se enjuagó con solución de hidróxido amónico al 10% y posteriormente con agua desionizada y se secó. Las muestras tratadas durante 6 horas o más mostraron un brillo metálico con una tonalidad púrpura. El recubrimiento de plata metálica fue uniforme en el hilo de nylon que compone el material de tul.

Utilizando de pinzas eléctricas en el hilo de nylon en las esquinas diagonales de las muestras, se midió la resistencia eléctrica de las muestras. Las muestras tratadas durante 6 horas o más, todas exhibieron valores de resistencia en el intervalo de 5 - 15 ohmios lo que muestra claramente que eran eléctricamente conductoras. Incluso después de envolver la pieza de muestra de alrededor de un codo pronunciado no cambió las lecturas de resistencia. Incluso el tratamiento con ultrasonidos de las piezas durante 10 minutos sumergidas en agua no alteró los valores de resistencia lo que indica la extraordinaria adherencia del recubrimiento de nanopartículas de plata resultante. Ninguna de las muestras tratadas durante 6 h o más necesitó de recocido para que el recubrimiento de plata fuera eléctricamente conductor.

#### Ejemplo 78: Elastómero de fluorosilicona eléctricamente conductor

Una tira de 2,54 cm (1") y 7,62 cm (3") de longitud hecha de elastómero de fluorosilicona se suministró por Meggitt Silicone Products de McMinnville, Oregón. La tira se limpió con isopropanol y se secó al aire. Se depositó sobre la tira la nanoplatea en 3 etapas. En la etapa 1, se preparó una solución mezclando 40 ml de Tween 20 (16,7 g/l), 20 ml de sacarina sódica 0,125 M, 20 ml de acetato sódico 0,125 M y 40 ml de solución de nitrato de plata 0,15 M. A esta solución, se añadieron 12 g de trietanolamina (TEA) para dar una solución clara. Después de calentar la solución en horno microondas a ~55°C, la tira de elastómero se sumergió en ella. Los contenidos se mantuvieron a 55°C durante 21 h, posteriormente se retiraron y se enjuagaron con agua desionizada. A continuación, la etapa 2 se llevó a cabo repitiendo la etapa 1. La tira recubierta con plata se retiró de nuevo y se enjuagó bien con agua. Se cortó en dos piezas idénticas (2,54 cm x 3,81 cm (1" x 1,5")). Una pieza se recoció con llama de butano y se examinó su continuidad eléctrica. En el multímetro (Extech Modelo MiniTec 26<sup>®</sup>) los presentes inventores no obtuvieron una lectura medible indicando que el recubrimiento era aislante. La pieza restante se sometió a la etapa 3. La muestra se sumergió en una solución hecha con 40 ml de cada una de las soluciones de Tween 20 (16,7 g/l), sacarinato sódico 0,025 M y nitrato de plata 0,25 M. Además, se añadió trietanolamina (2 g). La bañera que contiene la solución y la muestra (separada de la parte inferior de la bañera por una pieza de malla nylon) se mantuvieron a 55°C durante 24 h. Después del tratamiento, la muestra se enjuagó a fondo - en primer lugar con Tween 20 (4,3 g/l), agua corriente y finalmente con agua desionizada. La muestra inicialmente de color azul cielo adquirió un color plata ceniza con acabado mate. Cuando se maneja, la plata tiende a desprenderse ligeramente. Antes del recocido, se registraron valores de resistencia del elastómero de fluorosilicona recubierto con plata. En una superficie de la muestra, los valores cuando se miden en forma diagonal eran de entre 2 y 5 ohmios (el lado opuesto al fondo de la bañera) y la superficie cercana a la parte inferior tenía valores más altos (200 a 500 ohmios). Los presentes inventores suponen que la diferencia es debida a diferentes tasas de depósito de plata en la superficie superior en comparación con la superficie inferior. El recocido de la pieza de muestra no alteró demasiado los valores de resistencia, pero la superficie de la muestra se volvió gris plata con aumento del brillo metálico. La conductividad de la muestra de fluorosilicona tenía valores de resistencia <5 ohmios.

#### Ejemplo 79: Placas de elastómero de silicona de 15,24 cm x 15,24 cm (6" x 6")

Un total de 50 placas de elastómero de silicona de 15,24 cm x 15,24 cm (6" x 6") se recubrieron con plata. Para preparar las placas para el recubrimiento, se enhebraron con un hilo de pescar fuerte a través de dos puntos espaciados cada uno 2,54 cm (1") del respectivo borde superior y lateral de la placa. Esto permitió que la placa se suspendiera sin tocar el fondo de un contenedor de polipropileno Sterilite<sup>®</sup> de 1 galón. Se trataron 17 placas en dos contenedores separados con un tercero que contiene 16 placas. Las placas suspendidas dentro del contenedor se enjuagaron con solución de Tween 20 (4,3 g/l) y, a continuación, con agua desionizada. El exceso de líquido se drenó de los contenedores y las placas se trataron con solución de plata sin secado posterior de la siguiente manera.

Las placas se trataron con tres diferentes niveles de carga de plata - baja, media y alta. Cada nivel fue para conseguir diferentes niveles de conductividad (o resistencia). La producción de placas con recubrimiento de plata implicó las siguientes etapas.

Etapla 1 @ 55°C durante 24 h

Tratamiento de las placas con una solución preparada a partir de 1 parte en volumen de Tween 20 (16,7 g/l); 1 parte en volumen de sacarinato sódico 0,025 M; 1 parte en volumen de nitrato de plata 0,1 M, y 0,1 partes en volumen de TEMED (tetrametilendiamina). Las placas se enjuagaron con agua corriente y una vez con agua desionizada.

Etapla 2 @ 55°C durante 18 h

Tratamiento de las placas con una solución preparada a partir de 1 parte en volumen de Tween 20 (16,7 g/l); 1 parte en volumen de sacarinato sódico 0,025 M; 1 parte en volumen de nitrato de plata 0,1 M, y 0,1 partes en volumen de TEMED. Las placas se enjuagaron con agua corriente y una vez con agua desionizada.

Etapa 3 @ 55°C durante 24 h

5 Tratamiento de las placas con una solución preparada a partir de 1 parte en volumen de Tween 20 (16,7 g/l); 1 parte en volumen de sacarinato sódico 0,025 M; 1 parte en volumen de nitrato de plata 0,1 M, y 0,1 partes en volumen de TEMED. Las placas se enjuagaron con agua corriente y una vez con agua desionizada (y se secaron al aire si se habían preparado placas de bajo nivel de carga)

Etapa 4 @ 55°C durante 4 h

10 Tratamiento de las placas con una solución preparada a partir de 1 parte en volumen de Tween 20 (16,7 g/l); 1 parte en volumen de sacarinato sódico 0,025 M; 1 parte en volumen de nitrato de plata 0,1 M, y 0,1 partes en volumen de TEMED. Las placas se enjuagaron con agua corriente y una vez con agua desionizada y se secaron al aire a temperatura ambiente.

15 Etapa 5 @ 55°C durante 16 h

20 Tratamiento de las placas con una solución preparada a partir de 1 parte en volumen de Tween 20 (16,7 g/l); 1 parte en volumen de sacarinato sódico 0,025 M; 1 parte en volumen de nitrato de plata 0,1 M, y 0,1 partes en volumen de TEMED. Las placas se enjuagaron con agua corriente y una vez con agua desionizada y se secaron al aire a temperatura ambiente.

25 Para producir las placas, se siguieron los siguientes protocolos: Nivel bajo - Etapas 1 a 3; Nivel medio - Etapas 1 a 4; Nivel elevado - Etapas 1 a 3 y 5.

30 Finalmente, todas las placas se recoció con llama ~15 s por cada lado en un calentador de propano y se enfriaron a temperatura ambiente. Se midieron los valores de resistencia a lo largo las dos diagonales en cada lado y se presentan en las tablas siguientes. Los valores están típicamente en megaohmios para placas de carga baja; están en el orden de kiloohmios para la carga media y están en las decenas de ohmios para una carga elevada. La disminución gradual de los valores de resistencia indica que la variación del tratamiento estaba logrando el objetivo deseado de tener diferentes espesores de recubrimiento de plata. Mediciones aleatorias de los valores de resistencia con algunas muestras de placas bajo tensión por flexión mostraron continuidad eléctrica y se registró sólo un aumento muy pequeño.

35 Tabla 15: Valores de resistencia en megaohmios de placas de silicona recubiertas con plata (Baja Carga)

Muestra No.	Cara 1		Cara 2	
	Diagonal 1	Diagonal 2	Diagonal 3	Diagonal 4
1	2,4	1,9	$1,85 \cdot 10^{-4}$	$5,3 \cdot 10^{-5}$
2	15,0	3,0	5,0	9,0
3	$1,15 \cdot 10^{-4}$	$3 \cdot 10^{-4}$	$9,8 \cdot 10^{-5}$	$1,3 \cdot 10^{-3}$
4	$1,27 \cdot 10^{-4}$	$1,53 \cdot 10^{-4}$	8,4	$2,3 \cdot 10^{-3}$
5	$8 \cdot 10^{-4}$	$1,38 \cdot 10^{-4}$	$2 \cdot 10^{-3}$	$1,1 \cdot 10^{-3}$
6	12,5	10,0	22,0	$5,5 \cdot 10^{-2}$

Tabla 16: Valores de resistencia en ohmios de placas de silicona recubiertas con plata (Carga Media)

Muestra No.	Cara 1		Cara 2	
	Diagonal 1	Diagonal 2	Diagonal 3	Diagonal 4
1	23	25	53	55
2	430	460	480	750
3	165	147	26	53
4	75	69	14	80
5	2500	242	100	89
6	8	13	16	14

Tabla 17: Valores de resistencia en ohmios de placas de silicona recubiertas con plata (Carga Elevada)

Muestra No.	Cara 1		Cara 2	
	Diagonal 1	Diagonal 2	Diagonal 3	Diagonal 4
1	7	8	12	5
2	3	16	124	32
3	5	4	7	9
4	30	20	90	46
5	8	9	9	8
6	30	22	18	7

40

Ejemplo 80: Elastómero de fluorosilicona recubierto con plata

Tres tiras de fluorosilicona (2,54 cm x 7,62 cm (1" x 3") de fluorosilicona similares a la utilizadas en el ejemplo 79 se recubrieron con niveles de plata bajo, medio y elevado siguiendo el procedimiento del ejemplo 80 excepto en que se utilizó trietanolamina en lugar de TEMED. Esto produjo una tira con carga de plata baja, media y elevada. Las tiras se recocieron tal como en el ejemplo 80 y se examinó su conductividad eléctrica utilizando un multímetro. No se observaron valores de resistencia medibles para muestras recubiertas a baja y media carga, pero las muestras de nivel elevado mostraron lecturas en el intervalo de 20 - 30 megaohmios.

Para determinar la cantidad de plata recubierta, Los presentes inventores cortaron secciones finas de las piezas recubiertas y las despojaron de plata tratándolas con una mezcla de peróxido de hidrógeno al 30% y ácido nítrico concentrado. Se analizaron la plata de las soluciones con plata disuelta mediante FAAS. Se encontró que la cantidad de plata en las cargas baja, media y alta fue de 0,33 mg/cm<sup>2</sup>, 0,8 mg/cm<sup>2</sup> y 1,35 mg/cm<sup>2</sup> respectivamente.

Ejemplo 82. Elastómero de silicona recubierto con plata

Elastómero de silicona en la forma de un hueso de perro (~8,89 cm (3,5") x 2,54 cm (1") x 1,6 mm (0,063") con 0,64 cm (0,25") de ancho y 3,81 cm (1,5") de longitud de tallo en el centro) se sumergió en ácido nítrico 23% durante toda la noche y se enjuagó con agua desionizada y se secó. Éste se trató con una solución de nanopartículas de plata preparada mediante la mezcla de volúmenes iguales de Tween 20 (16,7 g/l, 70 ml), sacarinato sódico (0,025 M) y nitrato de plata (0,1 M) seguido de adición de TEMED (7 ml). La mezcla se calentó a 55°C en un horno de microondas después de lo cual se volvió de color marrón oscuro claro. El hueso de perro se sumergió en la solución durante 17 h a 55°C, se enjuagó con agua y se secó. La pieza de color gris claro inicial se volvió de color negro grisáceo claro después del tratamiento con plata.

Se volvió a tratar con una solución de plata recién hecha de la misma manera durante 24 horas a 55°C. A continuación, se enjuagó y se sometió a ultrasonidos en agua durante 10 minutos a 25°C. La pieza de color gris claro inicial ahora parecía más de color plateado después del 2º tratamiento con plata.

Se preparó una solución sensibilizante por disolución de 0,5 g de SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O y 0,5 g de HCl concentrado en 10 ml de agua desionizada. A esta solución, se añadió isopropanol (5 ml), HCl concentrado (4 ml) y agua desionizada (31 ml). El cuerpo en forma de hueso de perro recubierto de plata se sumergió en la mezcla de sensibilización durante 10 a 15 s, se enjuagó a fondo con agua y se secó con una pistola de aire caliente. Aún otra solución que contiene plata (reactivo de Tollen) se preparó tal como se describe a continuación. A una solución de nitrato de plata (0,1 M, 48 ml), se añadió una solución de hidróxido sódico (10% p/v, 4 ml) para dar un precipitado marrón. Al precipitado se le añadió hidróxido amónico (7% v/v) en suficiente volumen para obtener una solución incolora transparente. A esta solución de complejo de plata-amoniaco, se le añadió una solución de glucosa recién preparada (0,1 M, 12 ml). La mitad de la cantidad del volumen total de la solución preparada se transfirió a un tubo de polipropileno de 50 ml y la tira de hueso de perro se sumergió en ella durante 6 min a 25°C. La tira se retiró y se enjuagó con agua y se secó al aire. La tira obtenida de este modo se recoció con llama sobre llama de butano. La tira de hueso de perro se encontró que era eléctricamente conductora (resistencia <5 ohmios). Bajo estiramiento a ~300%, el valor de la resistencia observada fue de <10 kiloohmios. La tira continuó mostrando conductividad (R <5 ohmios) incluso después de repetidos ciclos de tensión de fatiga. Incluso después de 3-4 ciclos, la resistencia medida en el sentido longitudinal fue <50 ohmios. Incluso después de 1 año, se observó el mismo tipo de comportamiento de la conductividad eléctrica en la muestra. La cantidad de plata depositada en el cuerpo en forma de hueso de perro se determinó que era ~2,9 mg/cm<sup>2</sup>.

Ejemplo 82: Pelota de golf - Procedimiento 1

Una pelota de golf se trató para depositar plata sobre su superficie. Se preparó una mezcla acuosa mezclando volúmenes iguales (30 ml) de Tween 20 (16,7 g/l), sacarinato sódico (0,1 M) y nitrato de plata (0,1 M). A la suspensión lechosa, se añadió TEMED (3 ml) con agitación suave. El contenido se transfirió a un recipiente de vidrio de 125 ml de capacidad que contiene la pelota de golf. Se vertió suficiente solución para mantener la bola sumergida. El recipiente se tapó con una tapa y se colocó en un horno a 55°C durante 24 h. El tratamiento se repitió para producir una superficie de pelota de golf impregnada con plata. Después de la repetición del tratamiento, la pelota se enjuagó con agua desionizada y se dejó secar al aire. La pelota tenía un color marrón amarillento que era muy uniforme.

Ejemplo 83: Pelota de golf - Procedimiento 2

Una pelota de golf se trató para depositar plata. La solución conteniendo plata se preparó mezclando ~67 ml de cada una de las soluciones de Tween 20 (16,7 g/l), sacarinato sódico (0,075 M) y nitrato de plata seguido de TEMED (6,7 ml). La solución se calentó en el microondas a ~60°C y se vertió sobre la pelota de golf, que se colocó en vaso de vidrio, garantizando que la pelota quedara sumergida. El vaso de precipitados se cubrió para evitar que el líquido se evaporara. El vaso de precipitados se colocó en un horno a 60°C durante ~20 h. La pelota se retiró y se enjuagó con agua y se dejó secar al aire. El color de la bola se volvió amarillo desde el blanco inicial cuya intensidad aumenta

con el tiempo. En tacto, la pelota de golf no es diferente que antes. Durante el tratamiento, no hubo pérdida de la imagen del logotipo. Aunque no ha sido evaluada, se espera que la pelota recubierta con plata sea bacteriostática.

#### Ejemplo 84: Película del policarbonato

5 Una tira de ~8 cm x 1 cm (~0,1 mm de espesor) de película hecha de policarbonato se cortó de una hoja y se transfirió a un tubo de poliestireno con tapa. Por separado, se preparó una mezcla que contiene plata en un tubo de ensayo de vidrio mezclando 2 ml de cada de Tween 20 (16,7 g/l), sacarinato sódico (0,075 M) y nitrato de plata (0,1 M) y TEMED (0,2 ml) en ese orden. La mezcla se calentó en un horno de microondas a ~55°C momento en que su color se volvió amarillo claro. La mezcla caliente se transfiere al tubo de PS que contiene tira de muestra y el tubo se calentó durante 16 h a 55°C en un horno. Después del tratamiento, la muestra se lavó con agua y se secó al aire. La parte de la tira que se había sumergido en la solución se había vuelto de color ámbar de manera uniforme. Se observaron tonos iridiscentes de magenta, azul y metálicos en la superficie de la banda. El color ámbar indica la presencia de nanopartículas de plata en la superficie.

#### Ejemplo 85: Película del policarbonato

20 Se preparó una tira exactamente tal como se describe en el ejemplo 85. La tira se sometió a ultrasonidos durante 10 minutos para eliminar las partículas que se adhieren débilmente. La parte de color ámbar de la tira se trató con una mezcla hecha con Tween 20 (16,7 g/l, 3 ml), nitrato de plata (16,7 g/l, 3 ml) y TEMED (0,3 ml) durante 1 h a 55°C. El color de la tira fue mucho más oscuro que antes, y su superficie algo brillante. La tonalidad de color ámbar más oscura que antes sugirió que la tira había ganado más plata que en la muestra del ejemplo 85.

#### Ejemplo 86: Sustratos de poliestireno

25 Este ejemplo describe el procedimiento de depósito de plata sobre varios artículos basados en poliestireno. Para ilustración se utilizaron tubos y placas de pocillos, pero el procedimiento descrito es aplicable a todos los tipos de artículos y superficies de poliestireno. Un tubo de poliestireno se recubrió uniformemente en el interior con plata. La superficie recubierta tenía brillo metálico y a la luz ambiental del laboratorio, el color de la capa de recubrimiento fue de color marrón rojizo.

#### Ejemplo 87: Sustratos de vidrio - Formación de un espejo de plata

35 Este ejemplo ilustra la utilización de un portaobjetos de vidrio, pero el procedimiento es aplicable a otros artículos fabricados a partir de vidrio. En una placa de Petri, se colocó una pieza de malla de nylon como espaciador entre la superficie de la placa y la superficie de vidrio. Una solución hecha de Tween 20 (16,7 g/l, 20 ml) y nitrato de plata (0,1 M, 20 ml) y TEMED (2 ml) se vertió sobre el portaobjetos. La placa de Petri se cerró herméticamente y se colocó en un horno a 55°C durante 1-2 h. La solución se desechó y el portaobjetos de vidrio se lavó a fondo con agua desionizada y se secó con una pistola de calor. Se obtuvo un espejo de plata brillante muy reflexivo. Cuando se mantiene a la luz, el espejo de plata adquirió color azul púrpura y fue transparente. El espejo fue eléctricamente conductor registrando un valor de resistencia de 55-65 ohmios a lo largo de la longitud del portaobjetos de vidrio.

#### Ejemplo 88: Material tubular de poliuretano

45 Este ejemplo describe un procedimiento para depositar plata sobre la clase de materiales de poliuretano. Aunque el ejemplo ilustrativo utiliza material tubular, el procedimiento es aplicable a todos los artículos en base poliuretano. Material tubular de poliuretano se cortó en secciones de 30 pulgadas de largo. Se envolvieron 6 segmentos de tubo alrededor de una barra y se ataron con bridas. Los segmentos de tubo se colocaron dentro de un reactor tubular que contiene una solución de plata a partir de volúmenes iguales de Tween 20 (16,7 g/l, 120 ml), sacarinato sódico (0,075 M) y nitrato de plata (0,1 M). El contenido se calentó a 55°C con agitación suave (~10 a 12 oscilaciones/min). Después de que se alcanzaron los 55°C el reactor se abrió brevemente y se introdujo TEMED (12 ml) y el reactor se cerró. Los contenidos se mantuvieron a 55°C durante 3 h. El reactor se abrió y se drenó la solución de plata residual. Posteriormente, se vertieron 600 ml de hidróxido amónico 1:4 diluido y el reactor se acudió durante 15 minutos. Después de drenar el hidróxido amónico, las muestras se retiraron y se lavaron a fondo con abundante agua desionizada, se centrifugaron para eliminar el agua del interior del lumen y se dejaron secar al aire sobre papel limpio durante toda la noche. Después del tratamiento de plata, los segmentos de catéter adquirieron el color marrón amarillento. El análisis de plata por FAAS mostró una carga en el intervalo de 7-10 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 89: Prisma de cristal

60 Un prisma de vidrio (lados ~3,81 cm (1") y altura de ~2,54 cm (1,0") y ~1,27 cm (0,5") de profundidad) se lavó en un baño de ultrasonidos (Fisher Scientific Modelo FS 30) durante 5 minutos con cada uno de ácido nítrico al 10%, solución de hidróxido sódico al 10%, isopropanol y hidróxido amónico diluido 1:10 sucesivamente y, posteriormente, se coloca directamente en una solución preparada mediante la mezcla de Tween 20 (16,7 g/l, 50 ml), nitrato de plata (0,15 M, 50 ml) y TEMED (5 ml) y se calentó a 55°C durante 18 h. Después de que se completara el tratamiento, el

prisma se retiró y se lavó con solución de Tween 20 (16,7 g/l), seguido de un enjuague a fondo con agua desionizada. La reflectancia medida de prisma de cristal recubierto con plata fue del 88-90% para >500 nm.

#### Ejemplo 90: Discos de titanio

Este ejemplo describe el depósito de nanopartículas de plata en discos de titanio (32 mm de diámetro y 2 mm de espesor). El procedimiento es aplicable a sustratos de titanio de todo tipo con variaciones menores según sea necesario. Veinte discos se colocaron en una solución caliente (55°C) obtenida después de calentar una mezcla de 1,3 litros de cada uno de Tween 20 (16,7/g/l), acetato sódico (0,075 M) y nitrato de plata (0,15 M) y TEMED (0,13 litros). La bañera que contiene la solución y los discos se tapó y se colocó en un agitador en un conjunto de horno a 55°C durante 18 h. La bañera se retiró, se drenó el líquido y los discos se colocaron rápidamente en otro recipiente con 500 ml de solución de lavado (hidróxido amónico al 10% v/v) durante 1 minuto y después se lavó con agua desionizada, se secó con papel de seda y se secó al aire. Después del tratamiento, hubo muy poca diferencia visible. La carga de plata se estimó en ~20 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 91: Tornillos de oro

Este ejemplo describe el depósito de nanopartículas de plata sobre superficies de oro. A modo de ilustración se utilizaron los tornillos de oro que se utilizan de forma habitual en la medicina dental. Cincuenta tornillos con superficie de oro (~0,89 cm (0,35") de longitud, ~0,20 cm (0,08") de diámetro, 0,19 cm (0,075") de diámetro de la cabeza del tornillo y 0,38 cm (0,15") de longitud de roscado) fueron tratados con la solución que contiene plata a 55°C durante 16 h. La solución de tratamiento se preparó a partir de Tween 20 (16,7 g/l, 125 ml), sacarinato sódico (0,125 M, 75 ml), nitrato de plata (0,1 M, 50 ml), agua desionizada (125 ml) y TEMED (12,5 ml). Los tornillos se sellaron en una bolsa de malla de nylon para evitar su pérdida accidental y para acelerar su limpieza. Después del tratamiento, la bolsa con tornillos se sumergió en un vaso de precipitados lleno de agua desionizada y se enjuagó a fondo, y a continuación los tornillos se dejaron secar al aire sobre papel. El depósito de plata sobre los tornillos de oro resultó evidente porque la superficie de oro se volvió de color blanca plateada. La cantidad de plata depositada se determinó por FAAS en ~24 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 92: Sustratos de cobre

Este ejemplo demuestra el depósito de nanopartículas de plata sobre artículos de cobre. A modo de ilustración, se utilizó una moneda de cobre de un centavo de Estados Unidos. El procedimiento puede ser aplicado a todas las superficies de cobre. Una solución de plata se preparó mezclando Tween 20 (16,7 g/l, 4 ml), sacarinato sódico (0,075 M, 4 ml), nitrato de plata (0,1 M, 4 ml) y TEMED (0,4 ml) en ese orden. La solución en un tubo de PP de 50 ml (marca Falcon) se calentó a 55°C en horno de microondas, se enfrió a temperatura ambiente y posteriormente se vertió sobre una moneda de cobre limpia de un centavo (de color brillante) colocada sobre una malla en una placa de Petri. La moneda de un centavo se mantuvo sumergido en el líquido durante toda la noche. Se enjuagó, se sometió a ultrasonidos durante 3 minutos en agua, se secó suavemente para producir una moneda de un centavo recubierta de plata gris ceniza.

#### Ejemplo 93: Material tubular de silicona

Este ejemplo describe el depósito de nanopartículas de plata en material tubular de silicona claro (diámetro exterior: 3,1 mm y diámetro interior: 1,5 mm) que se utiliza de forma habitual en catéteres urinarios. Aunque el sustrato de ejemplo es un tubo, el procedimiento de tratamiento se puede aplicar fácilmente además a artículos a base de silicona. Una solución que contiene plata se preparó mezclando 20 ml de cada de Tween 20 (16,7 g/l), acetato sódico (0,05 M) y nitrato de plata (0,15 M) seguido de TEMED (2 ml). A un tubo de polipropileno (PP) de 50 ml de capacidad (marca BD Falcon), se añadieron 10 piezas de tubo de 1 cm de largo y posteriormente se pipetearon 10,33 ml de la solución de plata. Se prepararon tres tubos de PP en total y se colocaron en un agitador dentro de un horno a 55°C. Un tubo se retiró después de 2 h, el segundo tubo después de 3 h y el tercer tubo después de 4 h. Cada vez, las piezas de muestra se vertieron en solución de Tween 20 (4,2 g/l, 50 ml), posteriormente se enjuagaron con agua desionizada y se dejaron secar al aire durante toda la noche. Las piezas de tubo transparente se volvieron de marrón amarillento a marrón oscuro con un mayor tiempo de tratamiento. La carga de plata en el material tubular tratado durante 2, 3 y 4 h se determinó, respectivamente, en 8,4, 11,1 y 13,4 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 94: Dispositivo Luer activado compuesto de policarbonato y silicona

Este ejemplo describe el procedimiento de depositar nanopartículas de plata en superficies de policarbonato y silicona de un dispositivo Luer activado. El dispositivo médico comprende tres partes – una carcasa en base de policarbonato con una base y una glándula de silicona que permite una conexión sin aguja para la introducción de líquidos en el cuerpo humano. Mientras que el dispositivo tratado se eligió a modo de ilustración, los tratamientos se pueden aplicar a cualquier artículo en base policarbonato o silicona.

La carcasa se trató tal como se describe a continuación. 2500 piezas de carcasa se colocaron en una cesta en un tanque forrado con recubrimiento de polipropileno. Se preparó una solución que contiene plata utilizando 5 litros de

5 cada de Tween 20 (16,7 g/l), acetato sódico (0,05 M) y nitrato de plata (0,15 M). A esta solución se añadió TEMED (0,5 litros). El tanque se calentó a 55°C y el calentamiento se mantuvo durante 24 horas. Se retiraron las piezas, se enjuagaron con Tween 20 (4,2 g/l), hidróxido amónico al 10% y agua desionizada y se dejaron secar al aire. De las piezas tratadas, 400 fueron tratadas por segunda vez con la misma solución de plata durante 1 h a 55°C manteniendo el volumen de la solución por pieza a ~6 ml.

10 La base se trata de forma idéntica a la carcasa tal como se describe en el párrafo anterior. Ambas piezas se volvieron de color negro grisáceo brillante después del tratamiento. Del mismo modo, la glándula de silicona se trató utilizando misma receta química a 55°C pero el tratamiento duró ~9,5 h sin la necesidad de un segundo tratamiento. La proporción de volumen de fluido a la pieza sigue siendo la misma. La pieza de silicona se volvió gris verdosa con superficie brillante, pero no reflectante.

15 Los componentes recubiertos de plata se ensamblaron en dispositivos luer activados y se esterilizan por irradiación gamma antes de su utilización en el ensayo de biopelícula. La cantidad de plata en la carcasa, base y la glándula se estimó mediante FAAS en ~36,6, 25,6 y 93,0 µg/cm<sup>2</sup>.

#### Ejemplo 95: Ensayo de ensuciamiento por biopelícula

20 Las superficies expuestas a agua dulce y marina con el tiempo se van a ensuciar es decir, van a formar una capa resbaladiza debido a la formación de biopelícula. Se sabe que los microorganismos libres flotantes, es decir, planctónicos, en general no se adhieren a las superficies, sin embargo, algunos microorganismos desarrollan una capacidad para formar películas de polisacárido es decir, se convierten en homólogos formadores de biopelícula después de que se han adherido a las superficies. Éstos colonizan esta capa y continúan construyendo y propagando en última instancia la película en toda la superficie. Las superficies sucias pueden afectar la hidrodinámica - aumentar la resistencia al flujo y al calor y pueden afectar a la estética de los vehículos acuáticos, tales como embarcaciones.

30 La presente invención elimina el problema de la formación de biopelículas mediante el depósito de nanopartículas, tales como nanopartículas de plata, sobre las superficies. El ensayo se aplicó para evaluar las superficies de policarbonato y silicona recubiertas con plata de un dispositivo luer activado. Sin embargo, su aplicación a estas superficies es a modo de ilustración y no debe interpretarse como que constituya limitación. Al contrario, el ensayo con variaciones menores se puede aplicar para evaluar la inhibición de biopelículas mediante el recubrimiento con nanopartículas en diferentes polímeros, metales y cerámicas. El principio del ensayo comprende permitir que los microorganismos formen y hagan crecer la biopelícula en la superficie y posteriormente evaluar la formación de biopelículas mediante el desprendimiento de la biopelícula de la superficie utilizando tratamiento con ultrasonidos y cultivando en placa el fluido que contiene la biopelícula desprendida para contar las bacterias supervivientes. Antes del tratamiento con ultrasonidos, las superficies en las que crece la biopelícula se enjuagan a fondo para eliminar todas las bacterias planctónicas. El enjuague es suficiente para lavar las bacterias planctónicas de flotación libre.

40 Día 0

45 1. Se diluyeron inóculos bacterianos, *Staphylococcus aureus*, (ATCC: 6538), (a  $1 \times 10^8$  ufc/ml) 1:10 en 4 ml de solución salina, y se diluyeron posteriormente 1:100 en medio M103 (Medio M103 esterilizado por filtro : 1% de suero, 0,25% de glucosa, 0,1% de neopeptona) para iniciar inóculos M103 de aproximadamente  $1 \times 10^5$  ufc/ml (t = 0).

2. Se sembraron inóculos T = 0 de  $1 \times 10^5$  ufc/ml en TSA a diluciones  $10^{-3}$ ,  $10^{-4}$ ,  $10^{-5}$  y  $10^{-6}$  y las placas se incubaron durante toda la noche a 35°C.

50 3. Se utilizaron 6 dispositivos Luer activados (3 tratados y 3 no tratados) tal como los descritos anteriormente. Se inyectaron 2 ml de solución salina en cada dispositivo, y cada dispositivo se accionó 25 veces para simular la utilización real.

55 4. Se impulsaron 2 ml de inóculo M103 (que contienen  $1 \times 10^5$  ufc/ml de bacterias) a través de cada dispositivo, y los dispositivos con las mismas condiciones de tratamiento se colocaron en tubos cónicos de 50 ml.

5. Se incubaron los tubos que contienen los dispositivos durante toda la noche a 35°C.

60 Día 1

1. Se contaron las placas T = 0.

65 2. Se impulsaron 2 ml de medio M103 esterilizado con una dilución  $10^3$  de bacterias a través de cada dispositivo. Esta etapa se continuó durante 6 días sucesivos. Cada dispositivo fue accionado 25 veces por día para simular su utilización real para un total de 175 actuaciones para las muestras en la prueba de 168 h.

Día 7

1. Para eliminar las bacterias no adherentes, se impulsaron 10 ml de solución salina + 0,1% Tween 80 a través de cada dispositivo.

2. Para asegurar que sólo solución salina pura estaba en el dispositivo para el tratamiento con ultrasonidos, se impulsaron 2 ml de solución salina a través de cada dispositivo.

3. Todos los dispositivos duplicados se colocaron en un tubo de ensayo de vidrio de 16 x 125 mm.

4. Todos los tubos se colocan en un baño de agua a temperatura ambiente en el baño de ultrasonidos. El agua en el baño cubría las altura de los dispositivos en los tubos.

5. Los tubos se sometieron a ultrasonidos durante 1 min, y reposaron durante 1 min, alternando de 5 veces en total.

6. Se pasó 1 ml de solución salina a través de todos los dispositivos, y se recoge en una placa de 24 pocillos.

7. Se pipetearon 100 µl desde el flujo pasante recogido para cada dispositivo en el pocillo de la primera fila de una placa de titulación de 96 micropocillos. Se añaden 180 µl de solución salina 0,9% estéril en los pocillos abajo en cada columna.

8. Se preparó una dilución en serie de diez veces (de 100 a 10<sup>-4</sup>) debajo de cada una de las filas mediante la transferencia de 20 µl a partir de cada pocillo de dilución.

9. Se transfirieron muestras de 100 µl de los pocillos con las diluciones 10<sup>-1</sup>, 10<sup>-3</sup> y 10<sup>-5</sup> a placas TSA y se propagaron para el recuento, para diluciones finales de 10<sup>-2</sup>, 10<sup>-4</sup> y 10<sup>-6</sup>.

10. Se incubaron a 35°C durante toda la noche y se contaron las placas. Los resultados se muestran a continuación.

TABLA 18. Recuento en placa T = 0

Dilución	Recuento de placa: A	Recuento de placa: B
(-3)	152	224
(-4)	20	17
(-5)	1	1
(-6)	0	0

UFC iniciales de bacterias M103: 1,58 x 10<sup>5</sup>

Tabla 19. Recuentos de placa después de 7 días

Dilución	Muestra tratada 1	Muestra tratada 2	Muestra tratada 3	Muestra no tratada 1	Muestra no tratada 2	Muestra no tratada 3
(-1)	1	0	0	DPC	DPC	DPC
(-3)	0	0	0	792	774	984
(-5)	0	0	0	26	20	12
(-7)	-	-	-	1	0	5

DMC = Demasiadas para contarlas

Tabla 20: UFC promedio y reducción logarítmica en dispositivos recubiertos con nanopartículas de plata

	Tratado	No tratado
UFC promedio	3,33	8,50 * 10 <sup>5</sup>
Log UFC	0,52	5,93
Red log	5,41	-

Los resultados muestran que los dispositivos Luer activos tratados con nanopartículas de plata que tienen superficies de policarbonato y silicona mostraron una fuerte inhibición de la formación de biopelículas durante 7 días. La medida cuantitativa, la reducción logarítmica del recuento de bacterias en comparación con un dispositivo sin tratamiento es > 5 logaritmos lo que se traduce en una reducción del 99,999%.

Ejemplo 96: Preparación de nanopartículas de oro

En un tubo de ensayo, se añadieron sucesivamente una solución de oleato sódico (0,125 M, 1 ml), hidrógeno tetracloroaurato trihidrato acuoso (1% p/v, 1 ml) y una solución de EDTA disódico (0,125 M, 0,2 ml). El tubo de ensayo se colocó en un horno de microondas y se calentó brevemente para aumentar la temperatura de la solución a ~45-50°C (visto un cambio de color a negro azulado) y el tubo de ensayo se dejó enfriar a temperatura ambiente bajo la luz del laboratorio. Después de 4 horas, el color negro azulado había cambiado a rojo vino y el color se volvió

mucho más oscuro. La solución mantuvo el color rojo durante más de un mes a temperatura ambiente. El pico de absorción de UV/VIS estuvo alrededor de 530 nm.

Ejemplo 97: Preparación de nanopartículas de oro - Procedimiento - 2

5 En un tubo de ensayo, se añadieron las siguientes soluciones y productos químicos y el tubo se calentó brevemente tal como se ha descrito en el ejemplo 97.

10 Solución de oleato sódico (0,125 M, 0,9 ml)  
Hidrógeno tetracloroaurato trihidrato (1% p/v, 0,1 ml)  
Agua desionizada (0,9 ml)  
Solución de EDTA disódico (0,125 M, 0,1 ml)

15 El color del contenido del tubo cambió a amarillo pálido y posteriormente a rojo vino. No se observó precipitación y la longitud de onda máxima fue de 530 nm.

Ejemplo 98: Preparación de nanopartículas de oro - Procedimiento - 3

20 En un tubo de ensayo, se añadieron sucesivamente una solución de oleato sódico (0,125 M, 1 ml), hidrógeno tetracloroaurato trihidrato (1% p/v, 1 ml) y TEMED (0,1 ml). La solución de color amarillo cambió en intensidad después de la adición de TEMED. El tubo de ensayo se colocó en un horno de microondas y se calentó brevemente para aumentar la temperatura de la solución a  $-45-50^{\circ}\text{C}$  (visto un cambio de color a marrón amarillento) y, posteriormente, como el tubo de ensayo se enfrió a temperatura ambiente, finalmente se volvió de color rojo. Después de 4 horas, el color negro azulado había cambiado a rojo vino y la intensidad de color se oscureció. No se observó aglomeración de partículas en la solución. El pico de absorción de UV/VIS estuvo alrededor de 530 nm.

Ejemplo 99: Preparación de nanopartículas de oro - Procedimiento - 4

30 Este ejemplo se llevó a cabo tal como el ejemplo 99 excepto que en lugar de oleato sódico como estabilizador se utilizó una solución de Novec<sup>®</sup>4430 (un surfactante fluorado de 3M Company) (32 g/l). Se obtuvo una solución de color púrpura violeta claro que tiene longitud de onda máxima a  $\sim 580$  nm.

35 Estos ejemplos describen la preparación de nanopartículas de oro utilizando los procedimientos que se dan a conocer en la presente memoria descriptiva. En estos procedimientos, en los que se utilizan metales nobles tales como oro, cobre, rodio, platino o paladio, la utilización de un compuesto aniónico puede ser opcional. Además, se pueden utilizar agentes reductores tales como borato sódico, hidrato de hidracina, aminos primarias, hidruro de litio y aluminio y otros conocidos por los técnicos en la materia para iniciar la síntesis de nanopartículas.

40 Entre los estabilizantes adecuados para esta síntesis de nanopartículas se incluyen poli(acrilamida), carboximetil celulosa, Triton X-100<sup>®</sup>, T-MAZ, Span 80<sup>®</sup>, Novec 4430, Novec 4432, PVA, PVP, poliuretano diol, dodecilsulfato sódico, dioctilsulfosuccinato, alginato de propilenglicol y ácido tartárico. Los iniciadores o agentes reductores adecuados para estas nanopartículas pueden ser TEMED, trietanolamina (TEA) y mezclas de agua-TEA (de 0,1 a 90% TEA), tetrabutildiamina y su solución acuosa (de 0,1 a 90% de amina), tetradimetildiaminometano y su solución acuosa (de 0,1 a 90% resto orgánico), aldehídos tales como formaldehído, glutaraldehído, y dipropilamina y sus mezclas acuosas (de 0,1 a 90% de amina). Un compuesto de oro adecuado puede ser hidrógeno tetracloroaurato trihidrato pero, si están disponibles, se pueden utilizar otros compuestos de oro.

**REIVINDICACIONES**

1. Procedimiento para convertir una superficie elastomérica en eléctricamente conductora, que comprende,
- 5 a) poner en contacto una superficie elastomérica con una solución que comprende nanopartículas de plata para que las nanopartículas se adhieran a la superficie, y  
b) enjuagar la superficie.
2. Procedimiento, según la reivindicación 1, que comprende además,
- 10 c) poner en contacto la superficie elastomérica con las nanopartículas de plata adheridas a la misma con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, y  
d) enjuagar la solución de peróxido de hidrógeno de la superficie.
- 15 3. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la superficie de contacto es de silicona, poliuretano, caucho sintético o natural, polímero sintético o natural, polímeros flexibles de poliimidas, poliamidas, poliacetales, polisulfonas, PBT, PBO, polímeros en base etileno y propileno, polímeros de acetato, poliacrilatos, policarbonato, PET, PEN o mezclas de los mismos o derivados copoliméricos.
- 20 4. Procedimiento para convertir un artículo o superficie, en contacto con un fluido, en resistente a la formación de biopelículas, que comprende,
- a) poner en contacto el artículo o superficie con una solución que comprende nanopartículas de plata para que las nanopartículas se adhieran a la superficie, y  
25 b) enjuagar la superficie
5. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que las etapas de puesta en contacto y enjuagado se repiten múltiples veces para aumentar el número de nanopartículas que se adhieren a la superficie.
- 30 6. Procedimiento, según la reivindicación 4, que comprende además,
- c) poner en contacto la superficie elastomérica con las nanopartículas de plata adheridas a la misma con una solución acuosa de peróxido de hidrógeno, y  
35 d) enjuagar la solución de peróxido de hidrógeno de la superficie.
7. Procedimiento, según la reivindicación 4 o la reivindicación 6, en el que un artículo o superficie en contacto con un fluido que se pone en contacto con las nanopartículas de plata está hecho de acero, acero inoxidable, vidrio, titanio, cobre, oro, polímeros sintéticos y naturales, polipropileno, policarbonato, poliuretano, cloruro de polivinilo, poliestireno, polisulfona, siliconas, HTV, RTV, mezclas o derivados copoliméricos.
- 40 8. Procedimiento, según la reivindicación 1 o la reivindicación 4, en el que el nivel de carga de plata de la superficie es de  $0,1 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  a  $100 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ .

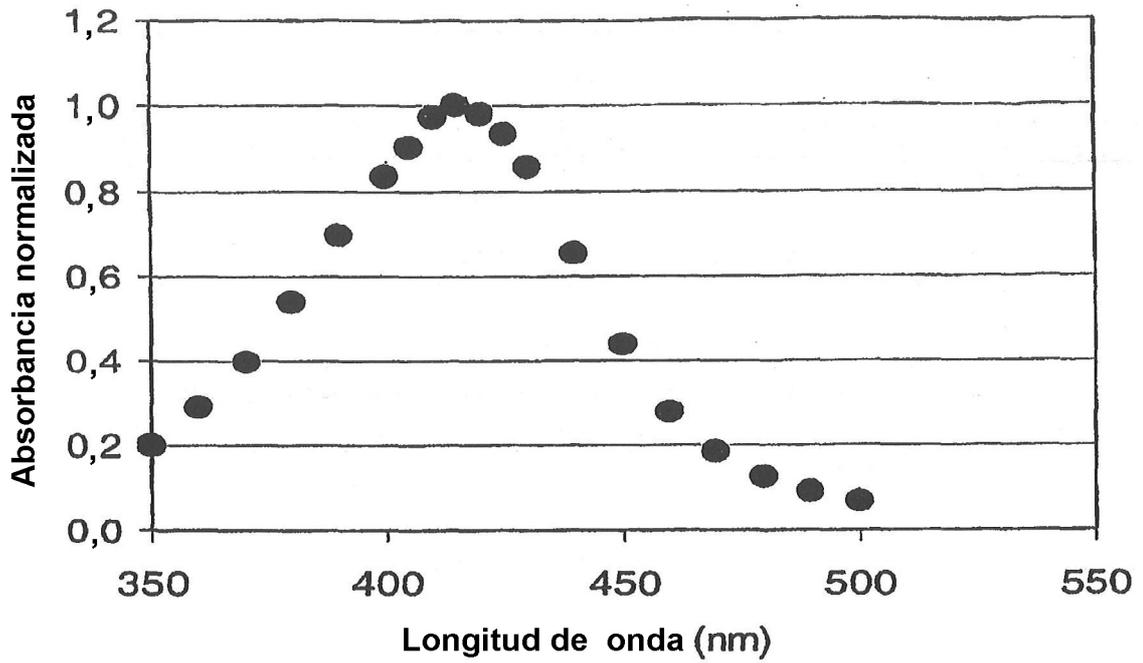


Fig. 1

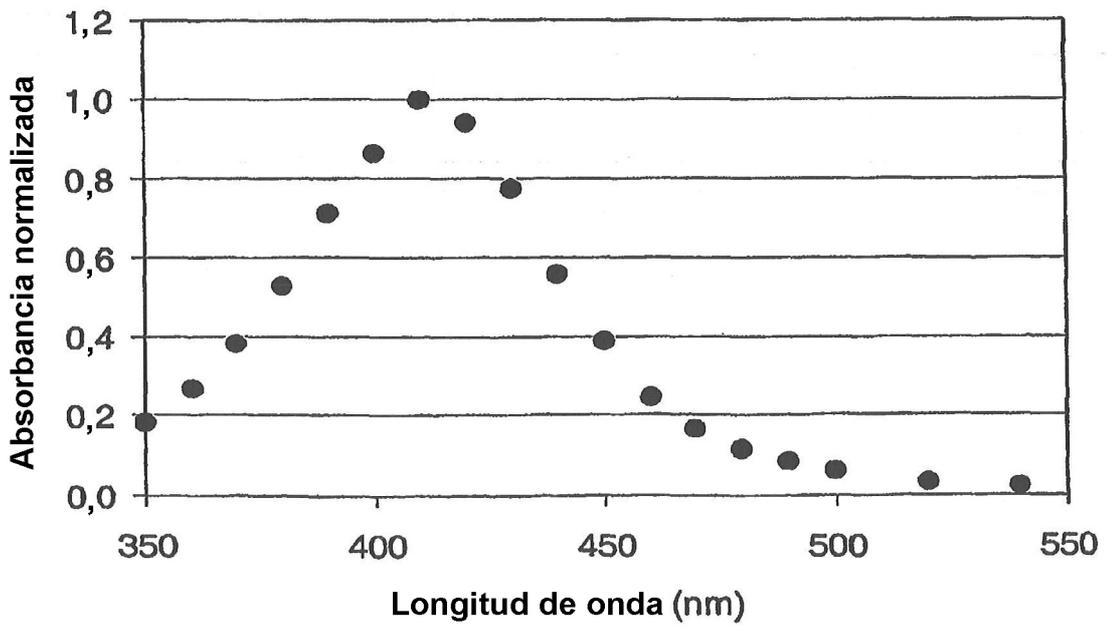
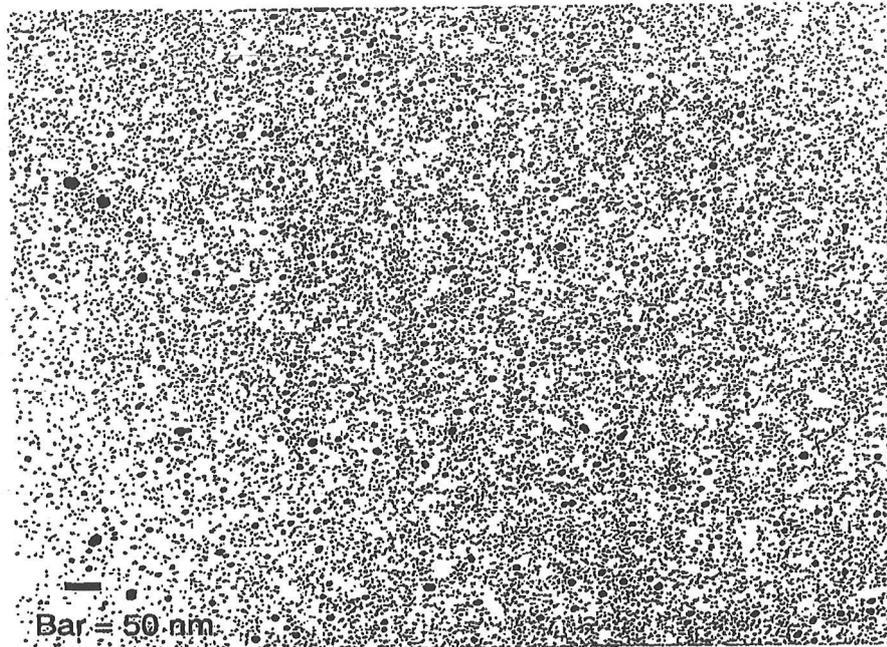
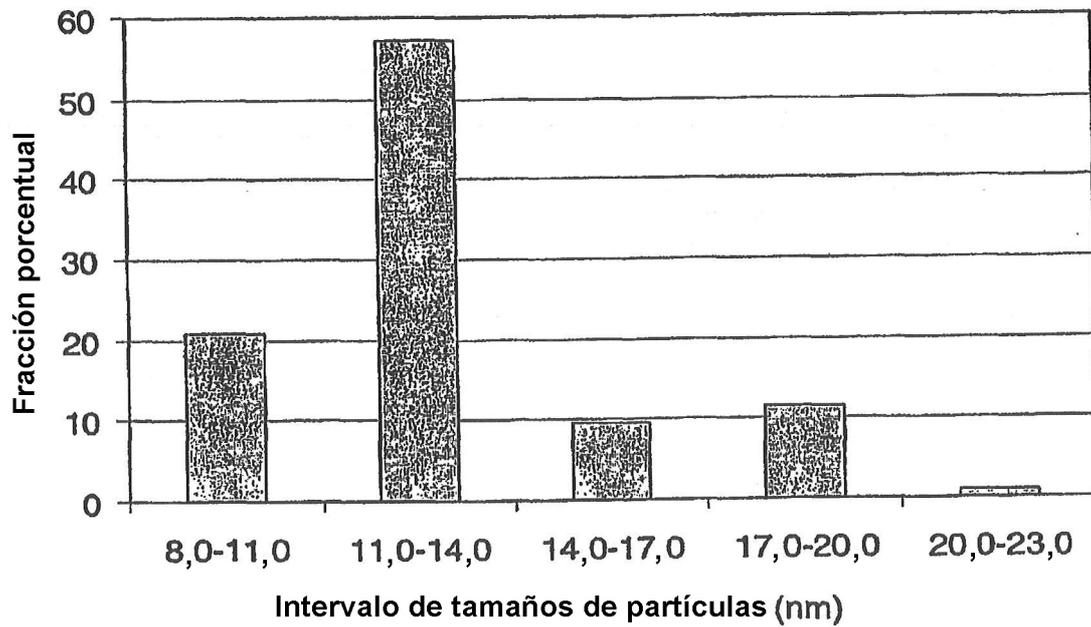


Fig. 2



**Fig. 3**



**Fig. 4**

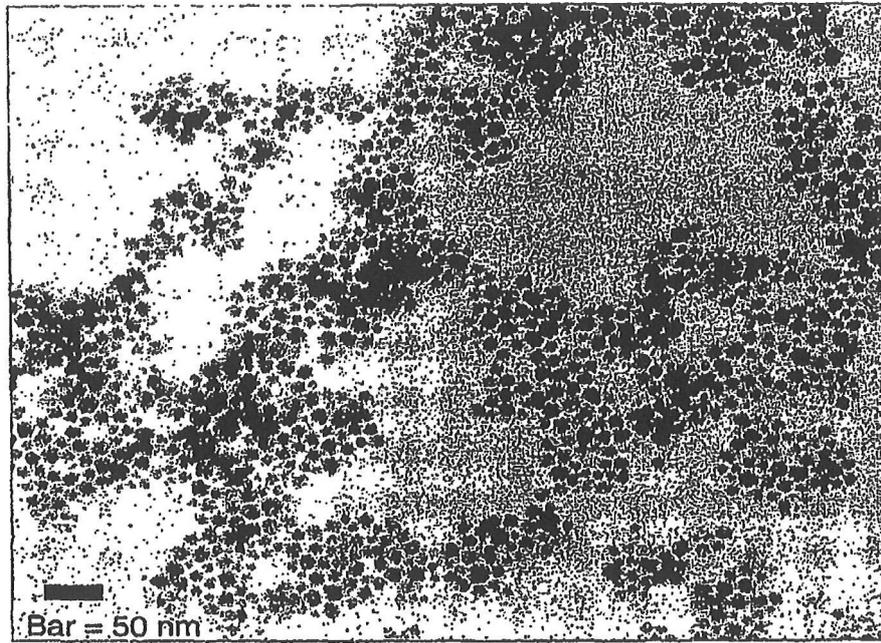


Fig. 5

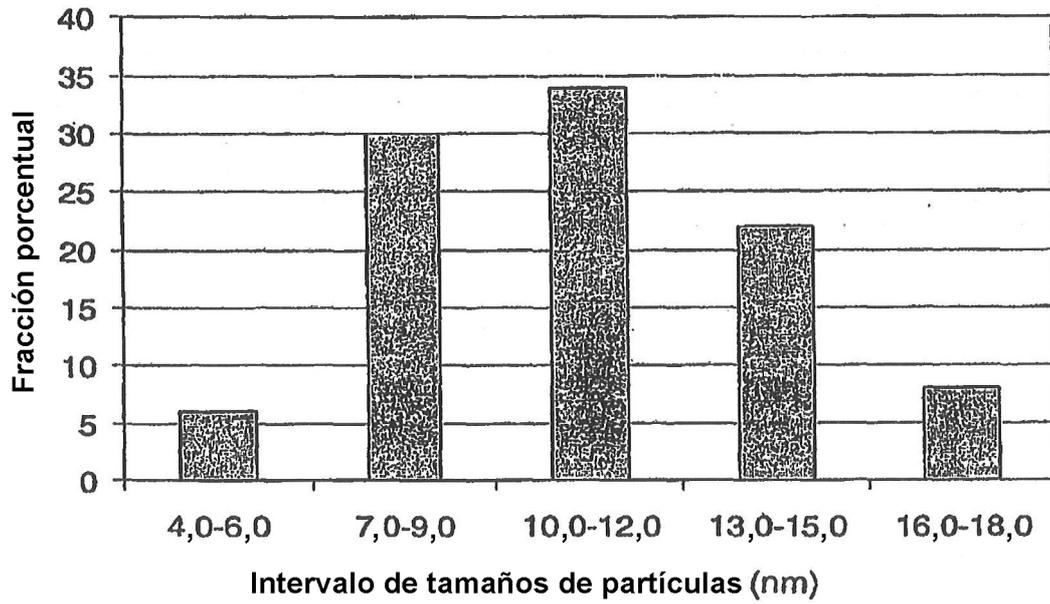


Fig. 6

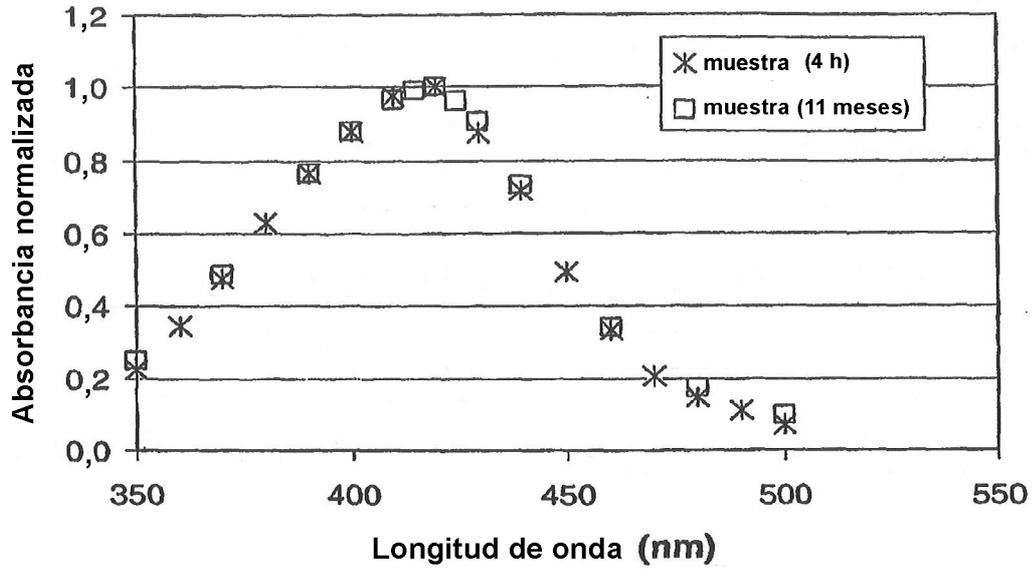


Fig. 7

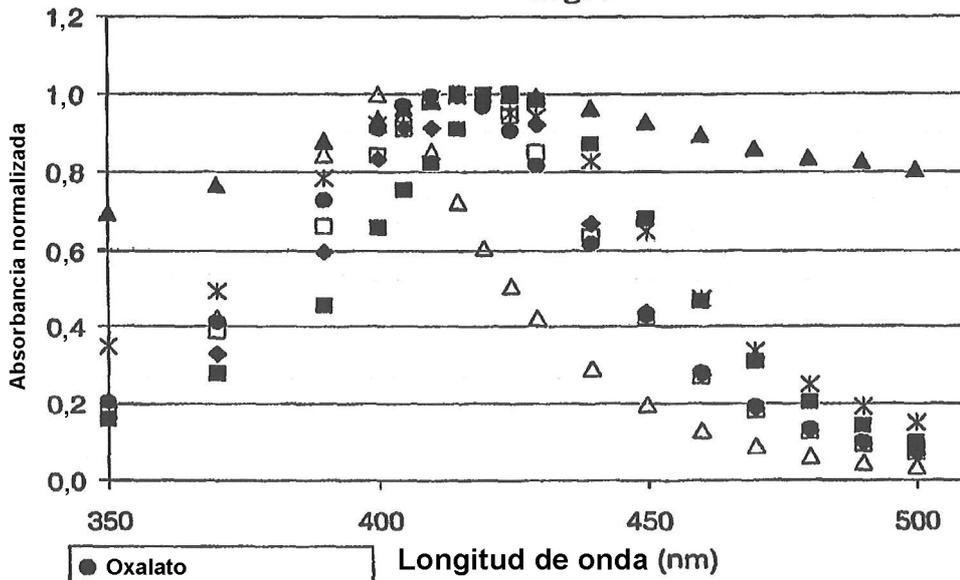


Fig. 8

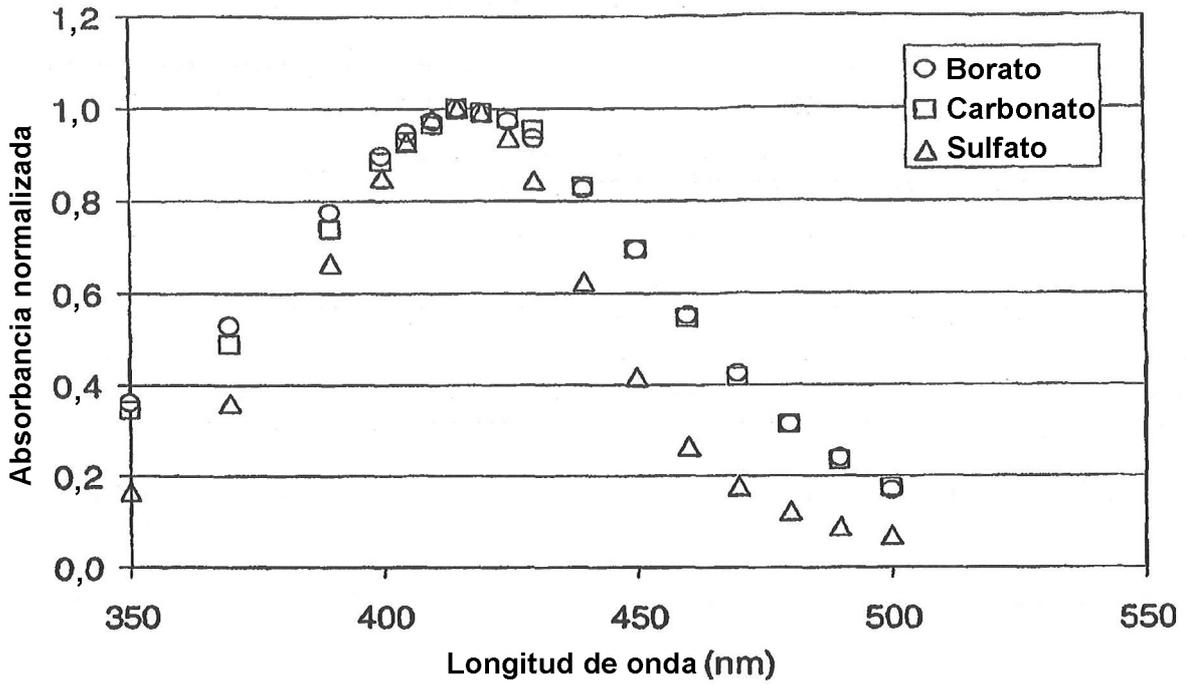


Fig. 9

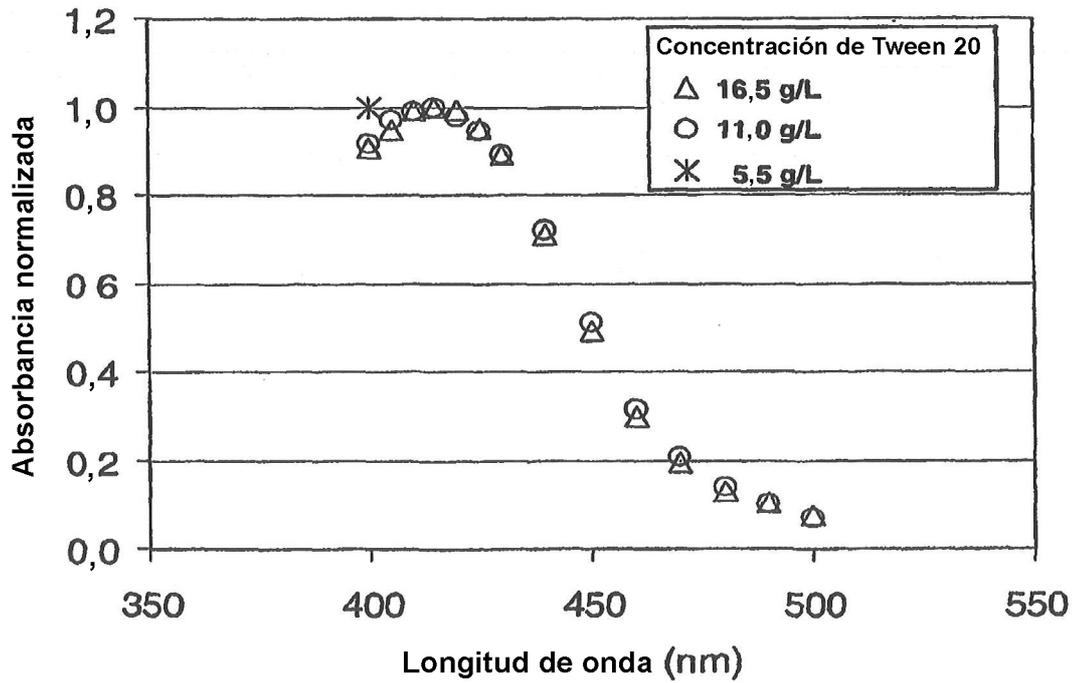


Fig. 10

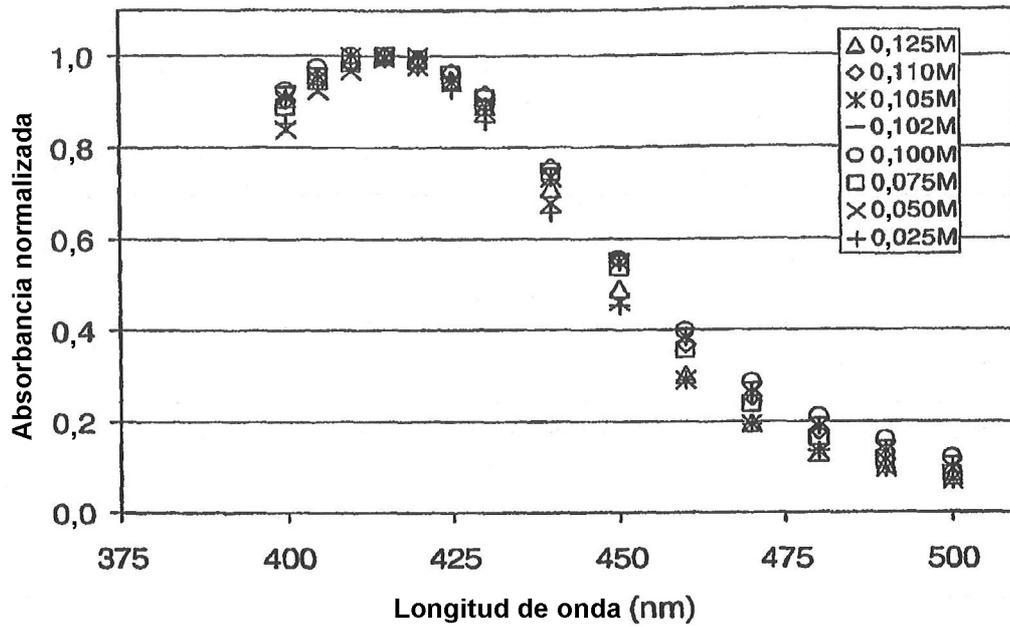


Fig. 11

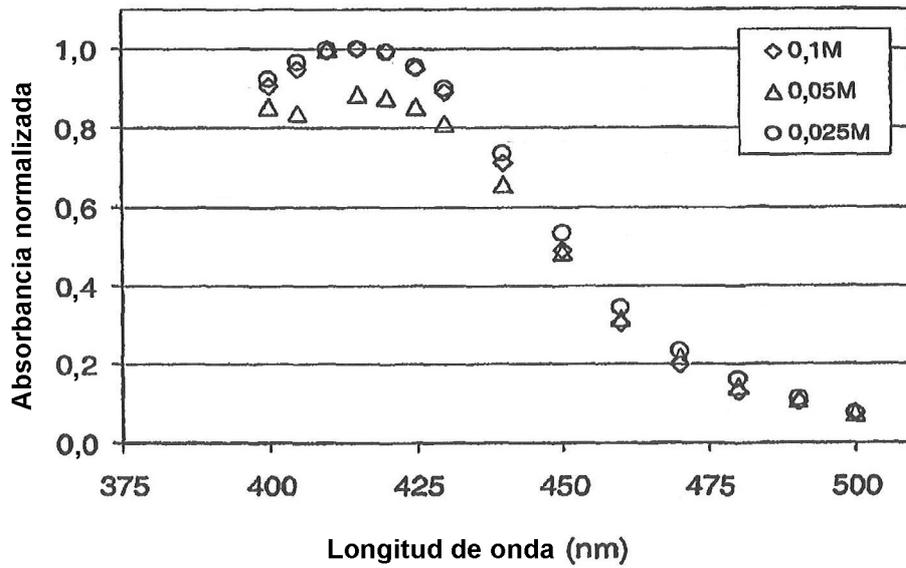


Fig. 12

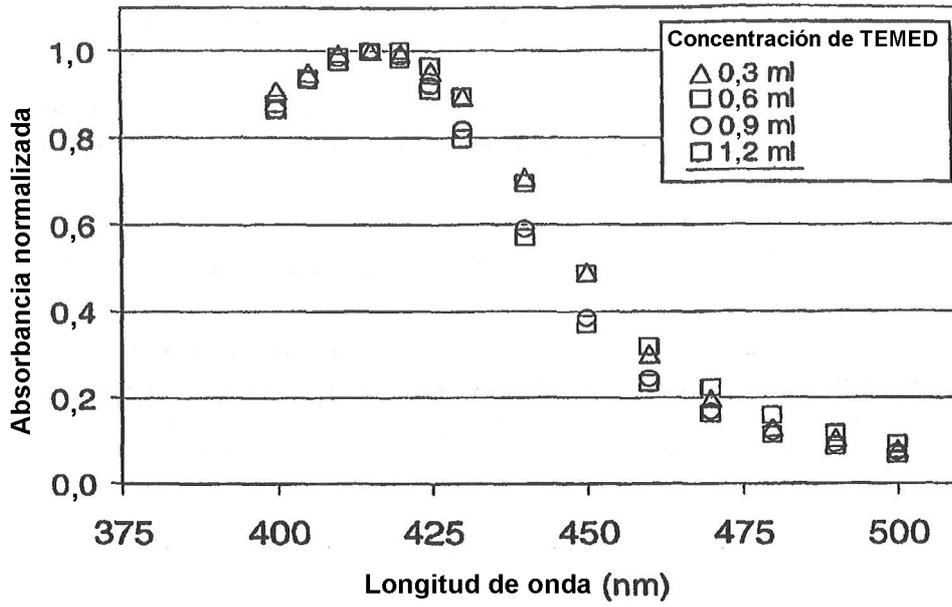


Fig. 13

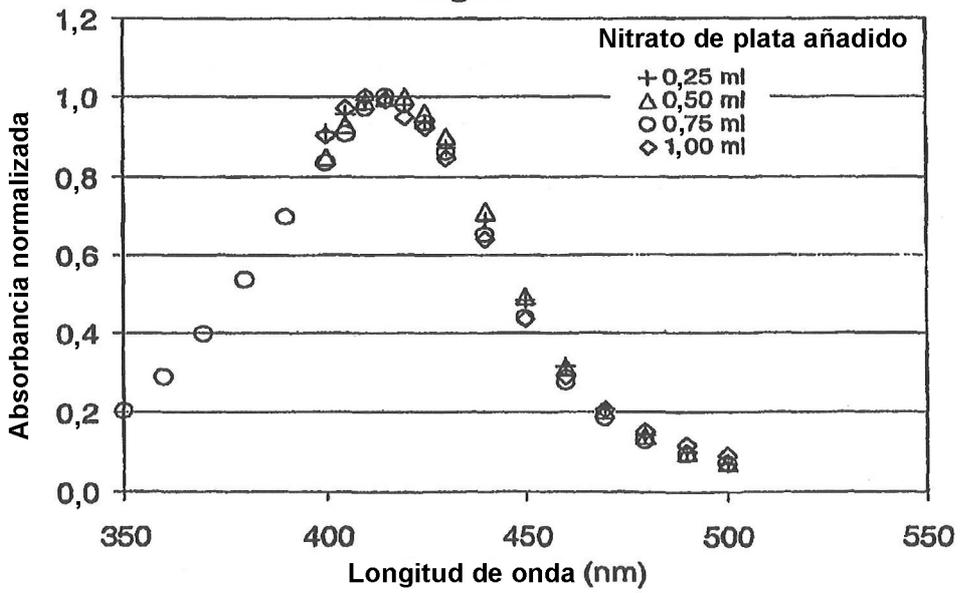


Fig. 14

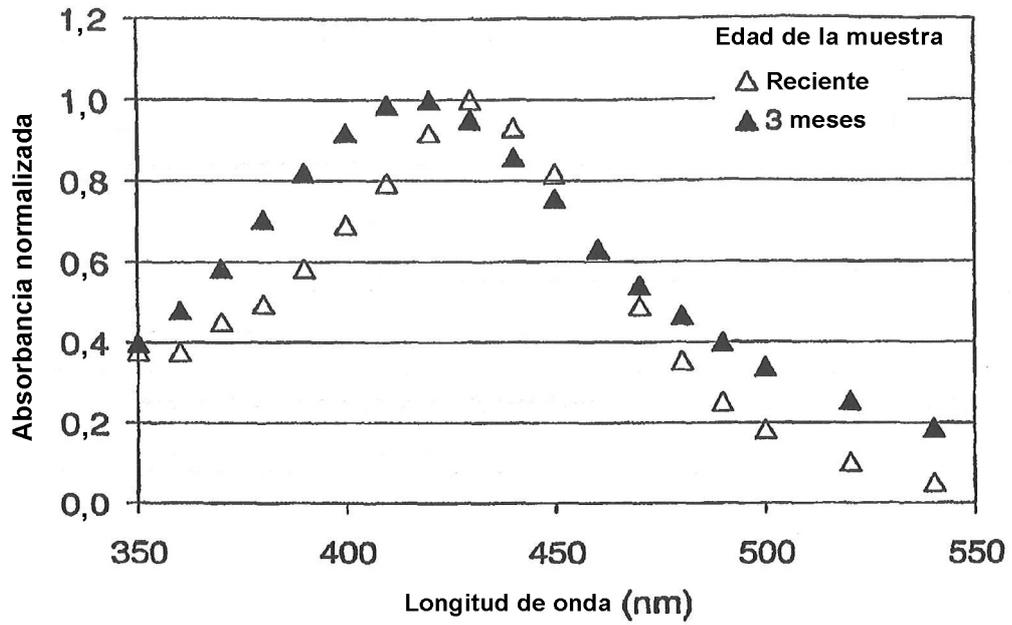


Fig. 15

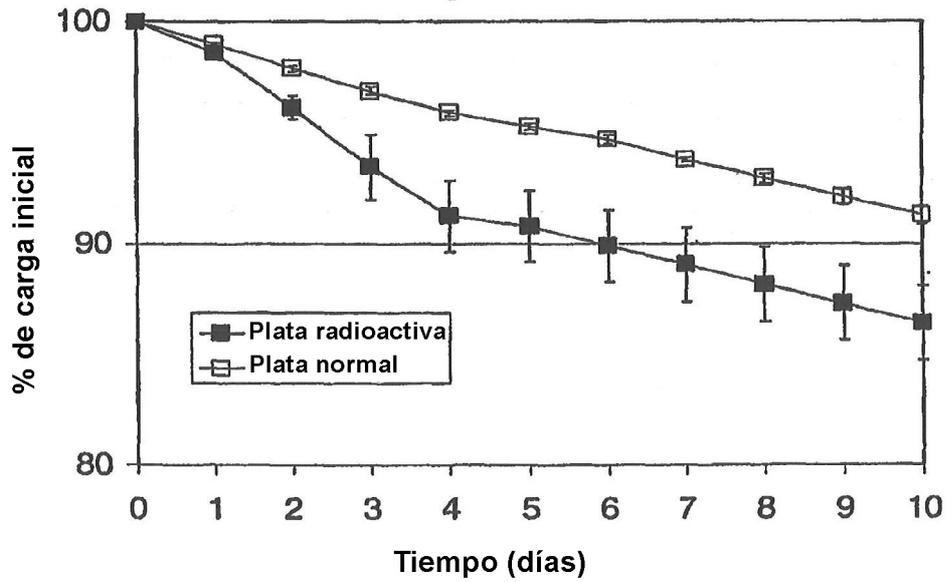


Fig. 16

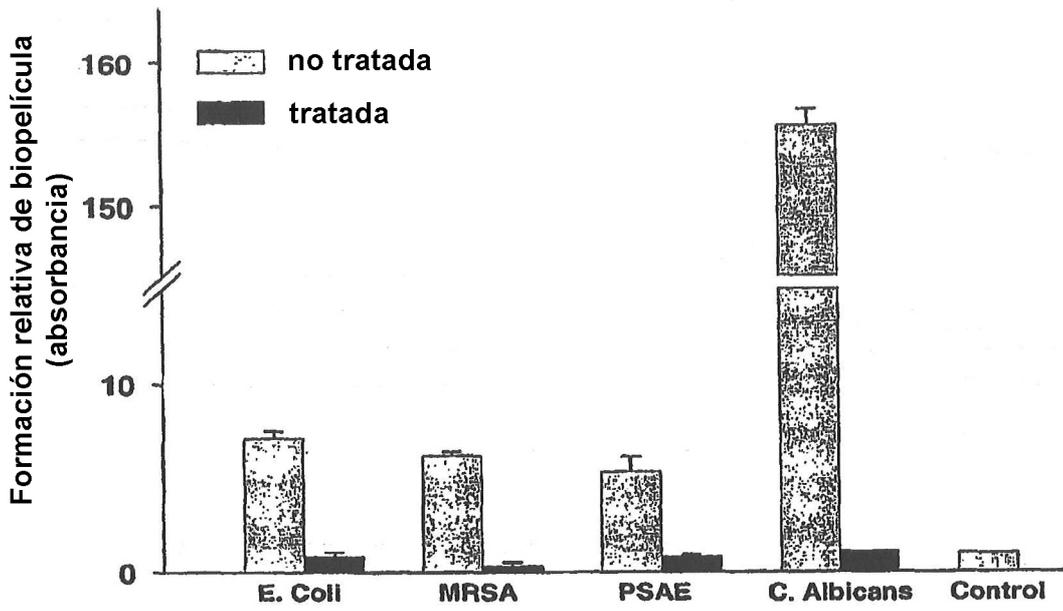


Fig. 17

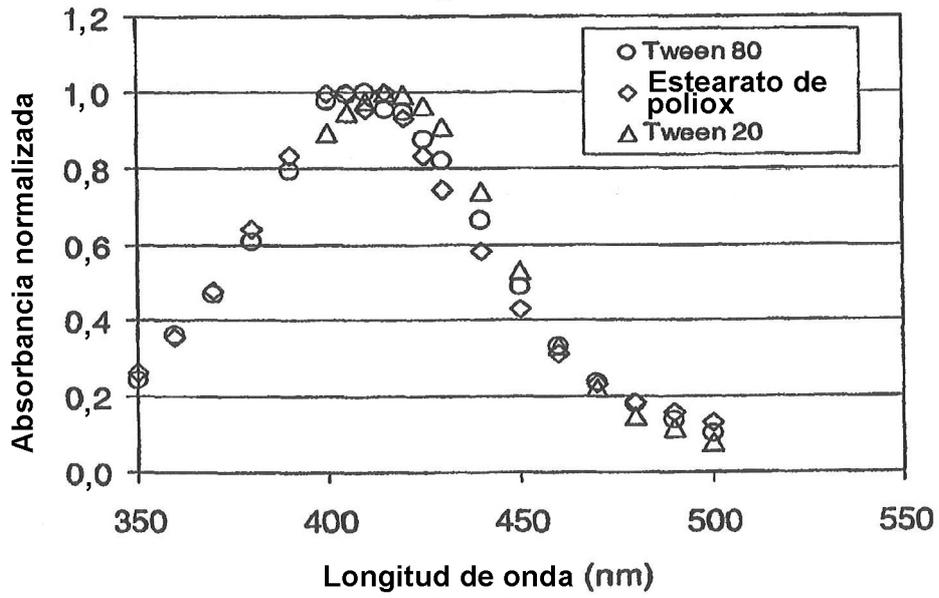


Fig. 18