



P A T E N T E  
D E  
I N V E N C I Ó N

248200

a favor de IONS EXCHANGE & CHEMICAL CORPORATION, entidad norteamericana, domiciliada en Nueva York, (Estados Unidos de Norteamérica), 48 Leonard Street, por "PROCEDIMIENTO PARA FABRICAR COMPUESTOS METAL-ORGÁNICOS"

- . -

MEMORIA DESCRIPTIVA

La presente invención se refiere a un procedimiento para la formación de compuestos metal-orgánicos en forma líquida o de película, en especial, compuestos de metales oligodinámicos que muestran actividad antimicrobiana.

5. Es bien sabido, que las sales de plata poseen propiedades antimicrobianas. Las sales orgánicas de plata convencionales, o bien son de naturaleza coloidal y contienen únicamente cantidades muy pequeñas de plata. o son compuestos ionizables que son terriblemente irritantes de los tejidos vivos y de los cuales la plata se precipita con fa-
- 10.

248200



- cilidad al agregárseles aun muy pequeñas concentraciones de iones de haluro. Entre las materias coloidales puede citarse le alginato de plata que forma suspensiones gelatinosas y que tienen un contenido de plata de, a lo más, tan sólo un pequeño porcentaje. El alginato de plata, además, es extremadamente fotosensitivo y las suspensiones de gels de este material, se descomponen en presencia de la luz liberando la plata metálica. La sal de plata de su monómero el manuronato de plata se ioniza de forma considerable y se descompone con rapidez por medio de sales disueltas que precipitan plata comprendiendo el cloruro de sodio de soluciones salinas normales o fluidos.
- 5.
- 10.

- La invención tiene por objeto un procedimiento para la producción de un compuesto estable mejorado de la clase expresada, apto para usarse farmacéuticamente así como en jabones y preparaciones cosméticas o en productos industriales tales como ceras para suelos, pinturas, pergaminos y aditivos para el control de las formaciones de lodos en las fábricas que producen pulpa de papel.
- 15.

- De acuerdo con esta invención, se descubrió que las amidas y aminas de polivinilo, en especial la polivinilpirrolidona, constituyen un vehículo especialmente eficaz para los metales oligodinámicos. El compuesto de polivinilo, puede hacerse reaccionar directamente con una solución del metal, tal como una solución de nitrato de plata, o puede mezclarse con el compuesto de polivinilo un compuesto orgánico de plata, soluble en agua. De acuerdo con la naturaleza y porcentaje del compuesto de polivinilo, el producto resul-
- 20.
- 25.



tante será más o menos formador de película.

- Un compuesto metálico excelente, soluble en agua y capaz de mezclarse con polivinilpirrolidona o análogos es una sal de plata de un ácido poliurónico con un peso molecular del tipo de 1.000 a 5.000. Dichas sales de plata se preparan por la reacción de plata con ácido algínico parcialmente despolimerizado (o ácido mannurónico polimerizado, que es la unidad monómera del ácido algínico). Este material poliurónico de partida resulta especialmente adecuado ya que la sal de plata que forma es no coloidal y no ionizada. La sal de plata tiene un contenido de plata que va del 22 al 30% y, de acuerdo con el peso molecular, un punto de fusión bien determinado del tipo de 240° a 265°C. El compuesto de plata formado del material de partida teniendo un peso molecular del tipo anterior, tiene una constante de ionización por debajo de  $10^{-9}$ . En consecuencia, las soluciones de este compuesto, son estables en presencia de iones de haluro de los que normalmente podría esperarse que precipitasen la plata de la solución. Además como es bien sabido, los compuestos de plata ionizados, tienen un efecto coagulante sobre los tejidos vivos, con la resultante irritación y muerte de tejidos.
5.  
10.  
15.  
20.

- Sobre todo, las soluciones del compuesto de esta invención, al mismo tiempo que no ionizadas también son no coloidales. Estas soluciones no queda peptizadas por medio de la adición de soluciones de sales ácidos o álcalis altamente ionizadas y son estables en un tipo de  $p^H$  de 1 a 14. Ello contrasta con el caso bien conocido de la peptonización
- 25.

248200

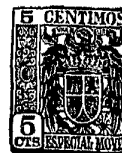


de los compuestos de plata coloidales.

Los compuestos a los que acabamos de referirnos, se preparan por la reacción de ácido poliurónico con compuestos de plata. Los compuestos de plata preferidos, son

5. óxido de plata y carbonato de plata. El ácido poliurónico se deriva con preferencia de la despolimerización del ácido algínico. Esta despolimerización se logra, del modo más simple, mateniendo el ácido algínico a temperaturas elevadas, por largos períodos de tiempo, por ejemplo, de
10. tres días a dos semanas. A modo de ejemplo, puede mencionarse que, manteniendo el polvo seco, a 80°C, durante seis días, se reduce el peso molecular del ácido algínico (promedio de peso molecular 20.000) por un factor de 10. La reacción de despolimerización, empieza a temperaturas de
15. aproximadamente 50°C, y continúa a velocidad creciente, hasta temperaturas de aproximadamente 100°C. Por encima de dicha temperatura sobreviene la descomposición y deshidratación del material a mayor velocidad que la despolimerización. La reacción de despolimerización se controla del
20. mejor modo determinando las viscosidades de las soluciones neutras del ácido poliurónico obtenido. Se ha determinado que, soluciones al 5% del ácido poliurónico, ajustadas por la adición de KCl a un tipo de  $p^H$  6 a 8, cuando se miden en el Viscosímetro de Scott a una temperatura de 25°C,
25. tienen tiempos de viscosidad de 10 a 25 segundos y dan una indicación del peso molecular del tipo de 1.000 a 5.000. Tal ácido poliurónico es el material de partida preferido para la fabricación de los poliuronatos de plata de esta

248200



- invención. El ácido algínico también puede ser parcialmente despolimerizado hasta el tipo de peso molecular que se desee por otros métodos bien conocidos (por ejemplo, el que se refiere en la Patente de EE.UU. N<sup>o</sup> 2,612,296) o pueden obtenerse los poliuronatos por la polimerización parcial de ácidos manurónicos.

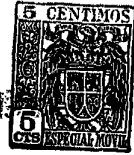
Un procedimiento preferido para la producción del compuesto de plata descrito anteriormente, es como sigue:

10.

EJEMPLO 1

- Ácido algínico (promedio de peso molecular 20.000) se despolimeriza parcialmente del modo descrito hasta un promedio molecular de  $2.000 \pm 10\%$  según se determine por los métodos comunes de viscosidad. Diez gramos del polvo amarillento resultante se suspenden en 200 cc. de agua destilada. Veinte gramos de carbonato de plata ( $Ag_2CO_3$ ) se agregan a la suspensión con agitación constante durante 1/2 hora. Después de que la evolución del  $CO_2$  se ha calmado, la mezcla se calienta hasta  $40^{\circ}C$ , y se ajusta el  $p^H$  hasta aproximadamente neutro por la adición de un 10% de KOH. Se continúa la agitación, y se mantiene la temperatura durante 2 horas. Se deja después enfriar y reposar la mezcla durante la noche. Al día siguiente, la solución parda, limpia, se filtra del sedimento. Este líquido, al que luego nos referimos como la solución A tiene un  $p^H$  de 7.8 y da un resultado de análisis de 1 a 2% de plata por peso. La sal de plata pura puede precipitarse de la solución, añadiendo la mezcla de reacción a una gran cantidad de ace-
- 15.
- 20.
- 25.

248200



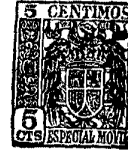
tona. Precipita en forma de pequeñas plaquitas pardo-oscureas que tienen un contenido de plata de 29% por peso y un punto de fusión de 248°C.

5. Al mismo tiempo que tienen -- el compuesto obtenido de acuerdo con el Ejemplo 1-- una fuerte actividad bacteriostática y también bactericida, aun por sí solo, la invención mejora dichas propiedades y al mismo tiempo le proporciona una característica formadora de película al producto, mezclándolo con una amida o amina de polivinilo como se describe en el ejemplo siguiente:
- 10.

EJEMPLO 2

- Cinco gramos de ácido algínico parcialmente despolimerizado con una viscosidad correspondiente a un peso molecular de 2,500, se hace reaccionar con 5 gramos de peróxido de plata. La mezcla se agita durante 2 horas y luego se ajusta, con hidróxido de potasio a un  $p^H$  de 12. Se continúa la agitación durante una hora y se neutraliza ( $p^H$  7) la solución tiene un contenido de plata de 1.9%. La sal de plata, precipitada en acetona, como se describe en el Ejemplo 1, resultante de esta reacción, da un resultado de análisis de 23% de plata y tienen un punto de fusión de 251°C. El poliuromato de plata es soluble en agua y las soluciones son no ionizadas y carecen de propiedades coloidales. El poliuronato de plata así formado, se disuelve en una solución acuosa de polivinilpirrolidona y se ajusta hasta tener un contenido de plata de 1%. La polivinilpirrolidona preferida para esta solución es la del grado que tiene un promedio de peso molecular de 40.000 y de pureza farmacéutica, pudiendo
- 15.
- 20.
- 25.

248200



5. obtenerse dicho material de la "Antara Products" bajo en nombre comercial de "Plasdone". El líquido resultante, que contiene aproximadamente en 20% de polímero formador de película y 1% de plata combinado como poliuronato de plata tiene excelentes propiedades formadoras de película, Películas de este material aplicadas a la piel, no son irritantes y dejan libre de bacterias permanentes o viajeras, el área de aplicación. Las soluciones preparadas de acuerdo con este Ejemplo, son eficaces contra un amplio espectro
10. de micro-organismos comprendiendo bacterias gram-positivas y gram-negativas. Se observó acción bacteriana contra los siguientes organismos: E. coli, M.pyogenes, v.aureus, S. typhosa (Hopkins). La compatibilidad de dichas soluciones formadoras de película con una amplia línea de compuestos orgánicos las hace utilísimas para su incorporación en una gran variedad de productos industriales, incluso ceras para suelos y pulimento de muebles con el fin de proporcionar a dichos productos sus propiedades desinfectante.

20. Pueden producirse productos antimicrobianos de propiedades comparables por la reacción de aminas y amidas de polinilo, con solución de plata y otros metales oligodinámicos. Los siguientes Ejemplos sirven como ilustraciones de este aspecto de la invención.

EJEMPLO 3

25. Cinco gramos de óxido de plata ( $Ag_2O$ ) se añadieron a 100 gramos de una solución al 20% de polivinilpirrolidona de un promedio de peso molecular de 30.000. La suspensión se mezcló durante 1/2 hora a la temperatura ambiente y luego se calentó la mezcla de reacción hasta 60°C, man-

248200



teniéndose a dicha temperatura durante 1/2 hora en agitación constante. El líquido se cambió de una solución clara, incolora conteniendo suspendida materia negra, a una solución pardo-oscuro. Al filtrarla se encontró que el

5. producto de reacción no tenía plata ionizada cuando se analizó con una solución de ensayo de NaCl. La mezcla de reacción se fundió en películas y se secó a 60°C. La película seca, tenía un contenido de plata de 6.7%.

EJEMPLO 4

10. Cien gramos de una solución acuosa al 20% de polivinilpirrolidona (promedio de peso molecular 60.000) se hizo reaccionar con 5 gramos de peróxido de plata ( $Ag_2O_2$ ) a temperatura ambiente, con agitación constante. Después de 45 minutos, la mezcla de reacción se filtró y se secó
15. el exceso de peróxido de plata. Se obtuvo una solución pardo-oscuro, formadora de película. Las películas ya secas del modo del ejemplo 3, contenían 7% de plata aproximadamente.

EJEMPLO 5

20. La reacción del Ejemplo 3, se efectuó con la modificación de polivinilpirrolidona fue una solución al 20% en alcohol de metilo en vez de la solución acuosa del Ejemplo 3. La película resultante tenía la misma concentración de plata que en el Ejemplo 3.

EJEMPLO 6

25. Una solución acuosa al 10% de polivinilpirrolidona, se mezcló con una parte igual de una solución acuosa al 10% de nitrato de plata. Una mitad de la mezcla de reac-



248200

- ción se expuso a una iluminación artificial fluorescente del tipo llamado "luz de día" durante 300 horas, no tuvo lugar esta solución, ningún cambio de color. La otra mitad restante, fue expuesta 5 minutos a una radiación ultra-violeta procedente de una fuente de tubo decuarzo.
5. Se notó un obscurecimiento definido en la solución. Una mitad del material sometido a la radiación se mantuvo a temperatura ambiente y al transcurrir 30 horas había reaccionado por completo y ya no contenía plata ionizada.
10. La otra mitad se calentó a 50°C. Durante 1 hora y pasado dicho tiempo se encontró que estaba libre de plata ionizada.

- Como se desprende del último Ejemplo, la reacción entre el compuesto de polivinilo y el metal, puede acelerarse mucho usando la radiación, es especial de Rayos ultravioletas, Por ello puede usarse una mezcla como la que se describe en este Ejemplo en cualquier forma, de película o líquida, como indicador de radiación. Otros metales, por ejemplo hierro o cobalto, también pueden hacerse reaccionar del modo descrito.
- 15.
- 20.

- . -

#### NOTA

Se reivindica como objeto de la presente patente de invención:-

1. Procedimiento para fabricar compuestos



248200

metal-orgánicos, caracterizado porque se hace reaccionar una amina o amida de polivinilo con una solución metálica o se combina en solución con una solución de una sal metal-orgánica soluble en agua.

5. 2. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según la reivindicación 1, caracterizado porque el metal es plata.
10. 3. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 1 y 2, caracterizado porque la sal metal-orgánica soluble en agua, es un poliuronato de plata que tiene un punto de fusión entre 240° a 265°C.
15. 4. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado porque el poliuronato de plata es una sal de plata de ácido algínico parcialmente desplimerizado, con un promedio de peso molecular en un tiempo de entre 1.000 a 5.000.
20. 5. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 2 a 4, caracterizado porque el contenido de plata de la sal orgánica soluble en agua, es bastante para dar una proporción de más del 0.01%, por peso, de plata, en la solución resultante.
25. 6. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 2 a 5 caracterizado porque la amina o amida de polivinilo es un agente formador de película.
7. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 1 y 6, caracterizado

248200



porque el agente formador de película es polivinilpirrolidona.

5. 8. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 1 y 7, caracterizado porque la amina o amida de polivinilo se hace reaccionar con el metal en presencia de irradiación de una energía radiadora de alta intensidad.

10. 9. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos, según las reivindicaciones 1 y 8, que se caracteriza porque la energía radiadora es luz ultravioleta.

10. 10. Procedimiento para fabricar compuestos metal-orgánicos.

La presente memoria descriptiva consta de once hojas foliadas, escritas a máquina por una sola cara,

Barcelona, a 6 de marzo de 1959

IONS EXCHANGE & CHEMICAL CORPORATION

p.a.