

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 822 300**

51 Int. Cl.:

<b>A01N 59/16</b>	(2006.01)
<b>A01N 25/34</b>	(2006.01)
<b>C23C 18/12</b>	(2006.01)
<b>C01B 11/22</b>	(2006.01)
<b>C01G 5/02</b>	(2006.01)
<b>C09D 5/14</b>	(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **22.08.2011 PCT/CA2011/000941**

87 Fecha y número de publicación internacional: **23.02.2012 WO12021979**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.08.2011 E 11817612 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **08.07.2020 EP 2605659**

54 Título: **Compuestos de yodato de plata con propiedades antimicrobianas**

30 Prioridad:

**20.08.2010 US 375256 P**

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

**30.04.2021**

73 Titular/es:

**INNOVOTECH INC. (100.0%)  
Suite L131, 2011-94 Street NW  
Edmonton, Alberta T6N 1H1, CA**

72 Inventor/es:

**OLSON, MERLE, E.;  
ANDERSON, JUSTIN, J.;  
OMAR, AMIN, M. y  
NADWORNÝ, PATRICIA, L.**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PECES, Gustavo Adolfo**

ES 2 822 300 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**

Compuestos de yodato de plata con propiedades antimicrobianas

**Campo de la invención**

5 Esta invención se refiere a compuestos de yodato de plata y su uso para prevenir o reducir la contaminación microbiana. Las composiciones y procedimientos son apropiados para tratar o prevenir la contaminación microbiana en cualquier superficie (es decir, superficies usadas para la producción, manipulación, transporte, almacenamiento, procesamiento o envasado).

10 Esta invención también se refiere a composiciones antimicrobianas y al uso de estas composiciones con diversos dispositivos, preferiblemente dispositivos tales como dispositivos médicos, en los que es beneficioso tener una propiedad antimicrobiana.

La invención también se refiere a artículos producidos o formados usando las composiciones antimicrobianas de la presente invención. Por ejemplo, estas composiciones se pueden usar en la fabricación o recubrimiento de artículos, tales como dispositivos médicos.

15 La invención también se refiere a recubrimientos y/o ingredientes en la fabricación de dispositivos en los que es beneficioso tener una propiedad antimicrobiana, por ejemplo, un dispositivo médico o un implante.

La invención también se refiere a procedimientos de producción de los compuestos y composiciones de yodato de plata.

**Antecedentes de la invención**

20 La plata es conocida por su uso antimicrobiano con dispositivos médicos, tales como catéteres, cánulas y stents. Un enfoque convencional para obtener dispositivos médicos antimicrobianos es la deposición de plata metálica directamente sobre la superficie del sustrato, por ejemplo, mediante recubrimiento de vapor, recubrimiento por pulverización iónica o recubrimiento por haz de iones. Sin embargo, estas técnicas de recubrimiento por deposición sin contacto adolecen de muchos inconvenientes, entre los que se incluyen la mala adhesión, la falta de uniformidad del recubrimiento y la necesidad de condiciones especiales de procesamiento, tales como la preparación en la oscuridad debido a la sensibilidad a la luz de algunas sales de plata. Un inconveniente particular de estos recubrimientos es que los procedimientos mediante los cuales se forman los recubrimientos no cubren adecuadamente áreas ocultas o encerradas, tales como el lumen interior de un catéter o stent. Adicionalmente, estos procedimientos producen recubrimientos que se parecen mucho a la plata metálica en el sentido de que no liberan plata del recubrimiento y requieren contacto con el recubrimiento para proporcionar una acción antimicrobiana.

30 Aunque se pueden depositar altas concentraciones de plata sobre el sustrato, se libera muy poca plata iónica libre al exponerse a un fluido acuoso. Como resultado, estos recubrimientos proporcionan solo una actividad antimicrobiana limitada. Básicamente, retardan la colonización de agentes microbianos en la superficie del dispositivo. Sin embargo, debido a que no liberan suficientes iones de plata en los fluidos acuosos, ofrecen poca o ninguna protección contra las bacterias transportadas al cuerpo tras la aplicación del dispositivo y no inhiben la infección en el tejido circundante.

35 Otro procedimiento de recubrimiento de plata sobre un sustrato implica la deposición o electrodeposición de plata de la solución. Los inconvenientes de estos procedimientos incluyen mala adhesión, baja absorción de plata en el sustrato, la necesidad de preparación de la superficie y altos costes de mano de obra asociados con las operaciones de inmersión de varias etapas que normalmente se requieren de producción de los recubrimientos. Los problemas de adhesión se han abordado mediante la inclusión de agentes de deposición y agentes estabilizantes, tales como metales de oro y platino, o formando complejos químicos entre un compuesto de plata y la superficie del sustrato. Sin embargo, la inclusión de componentes adicionales aumenta la complejidad y el coste de producción de tales recubrimientos.

45 Con muchos dispositivos médicos, se prefiere tener un recubrimiento lubricante en el dispositivo. Los recubrimientos lubricantes ayudan a la inserción del dispositivo, reducen el trauma al tejido y reducen la adherencia de bacterias. Otro inconveniente de los procedimientos convencionales que aplican plata y otros metales directamente sobre la superficie de un dispositivo médico para el que también se desea un recubrimiento lubricante es que se debe aplicar un segundo, recubrimiento lubricante al dispositivo sobre el recubrimiento antimicrobiano, lo que aumenta el coste de fabricación y hora.

50 Algunos de estos recubrimientos liberan, en diversos grados, iones de plata en la solución o tejido que rodea el sustrato. Sin embargo, la activación de tales recubrimientos a menudo requiere condiciones que no son apropiados para su uso con implantes médicos tales como catéteres, stents, y cánulas. Estas condiciones incluyen abrasión de la superficie del recubrimiento, calentamiento a una temperatura superior a 180 °C, contacto con peróxido de hidrógeno y tratamiento con corriente eléctrica.

Por lo tanto, existe una necesidad desde hace mucho tiempo en la técnica de aumentar las propiedades antimicrobianas de los sustratos, tales como dispositivos médicos, aumentando la resistencia a la infección en la superficie del dispositivo o en el tejido que rodea al dispositivo, o en ambos lugares.

5 También existe una necesidad en la técnica de composiciones que se puedan incorporar a artículos para proporcionar actividad antimicrobiana. Además, existe la necesidad de composiciones que se puedan emplear como recubrimientos para artículos que presenten una adhesión mejorada. También existe la necesidad de composiciones que superen los problemas de solubilidad, sedimentación y aglomeración de las composiciones oligodinámicas convencionales y que presenten una liberación sostenida y mejorada de agentes oligodinámicos. Existe además una necesidad de composiciones que permitan el suministro de uno o más agentes activos a lugares.

10 En vista de esto, también existe una necesidad de composiciones antimicrobianas que sean estables, por ejemplo, térmicamente estables, y que no estén inactivadas en el entorno de su uso pretendido.

La Patente de los Estados Unidos número 5,223,149 divulga procedimientos para limitar el crecimiento de bacterias y algas en el agua de piscinas, torres de refrigeración industriales, jacuzzis y depósitos que comprenden añadir al agua un compuesto de plata trivalente estable.

### 15 **Sumario de la invención**

Según la presente invención, se proporciona un procedimiento de tratamiento de un contaminante microbiano, exclusivo del uso in vivo en humanos o animales, que comprende poner en contacto un microbio con uno o más productos de reacción derivados de un yodato de plata o un peryodato de plata en el que el producto de reacción es hexaoxoyodato de pentaplata  $Ag_5IO_6$ .

20 La invención también proporciona un artículo de fabricación que comprende un compuesto o compuestos antimicrobianos que comprenden uno o más productos de reacción derivados de un yodato de plata o un peryodato de plata en el que el producto de reacción es hexaoxoyodato de pentaplata ( $Ag_5IO_6$ ).

25 Las composiciones de la presente invención tienen aplicabilidad en una amplia variedad de entornos agrícolas, industriales y médicos, por ejemplo, desinfectar cualquier superficie, particularmente desinfectar superficies de trabajo o procesamiento (por ejemplo, mesas); en recubrimientos antimicrobianos; en dispositivos médicos e implantes, particularmente donde sería beneficioso tener una propiedad o característica antimicrobiana; y en el tratamiento de enfermedades y afecciones humanas, vegetales y animales.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención también pueden ser eficaces para tratar y/o erradicar la biopelícula.

### 30 **Descripción detallada de la invención**

La presente invención implica compuestos de yodato de plata y su uso como agentes antimicrobianos. Algunas realizaciones de la invención incluyen uno o más compuestos de yodato de plata como agente activo que imparte una propiedad o propiedades antimicrobianas.

35 Algunas realizaciones de la invención incluyen usar un diperiodatoargentato como material de partida y formar uno o más productos de reacción de los diperiodatoargentatos, y luego usar esos productos de reacción como un agente activo antimicrobiano. Los diperiodatoargentatos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, diperiodatoargentato de sodio (III) o diperiodatoargentato de potasio (III).

Algunas realizaciones de la invención incluyen uno o más productos de reacción diperiodatoargentatos que se forman en una solución acuosa. En realizaciones preferidas, los productos de reacción se forman en una reacción hidrotermal.

40 Cualquiera de los agentes activos de la presente invención se puede usar para impartir propiedades antimicrobianas a un sustrato. Por ejemplo, se pueden incorporar uno o más agentes activos a la estructura del sustrato o como recubrimiento o similares. Los sustratos de ejemplo incluyen metales y dispositivos médicos.

45 Algunas realizaciones de la presente invención también incluyen sales o solvatos e hidratos farmacéuticamente aceptables, y composiciones y formulaciones de compuestos de yodato de plata, productos de reacción de yodato de plata y agentes activos producidos a partir de un material de partida de la presente invención (por ejemplo, diperiodatoargentato de sodio (III) o diperiodatoargentato de potasio (III)).

La presente invención también incluye procedimientos únicos de producción de los agentes activos antimicrobianos de la presente invención.

50 La presente invención también incluye procedimientos de producción de los agentes antimicrobianos de la presente invención, por ejemplo,  $Ag_5IO_6$ , usando, por ejemplo, los procedimientos mostrados en las referencias citadas en el ejemplo 9.

- La presente invención también incluye procedimientos de recubrimiento de un sustrato metálico con un agente activo de la presente invención, dando como resultado dichos procedimientos impartir una característica antimicrobiana al sustrato. Como se usa en la presente memoria, el sustrato metálico incluye, pero no se limita a, una amplia variedad de metales (por ejemplo, titanio y acero inoxidable); aleaciones de metales; y dispositivos o productos fabricados con estos metales (por ejemplo, dispositivos médicos, agujas, puertos, implantes, pasadores, etc.).
- El compuesto de partida puede ser diperiodatoargentato de sodio o potasio, y las realizaciones incluyen, pero no se limitan a, sus productos de reacción. Los productos de reacción incluyen, pero no se limitan a, hexaoxoyodato de pentaplata;  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$ . ortoperiodato de plata; peryodato de plata (VII); yodato de plata (VII); o  $(\text{Ag}_2\text{O})_5\cdot\text{I}_2\text{O}_7$ .
- Las composiciones y procedimientos también pueden incluir uno o más de otros agentes activos. Se pueden usar uno o más compuestos de yodato de plata para producir un artículo que tiene características antimicrobianas mejoradas. El compuesto de yodato de plata puede ser un recubrimiento o similares sobre una superficie del artículo, o se puede incorporar a un material que forma el artículo. El artículo puede comprender titanio o acero inoxidable. El artículo puede ser un dispositivo médico, tal como un catéter o una aguja. Algunas realizaciones de la invención incluyen formar un artículo que incluye un agente activo de la presente invención, formando así un artículo que tiene una o más propiedades antimicrobianas. Algunas realizaciones de la invención incluyen un recubrimiento, capa o similares en un artículo, dicho recubrimiento, etc., que comprende uno o más agentes activos de la presente invención (incluidos, pero no limitando a, compuestos de yodato de plata, productos de reacción de diperiodatoargentato sodio o potasio, o hexaoxoyodato de pentaplata), e impartir características antimicrobianas mejoradas al artículo o una porción del artículo.
- Una composición que contiene el agente activo (por ejemplo, productos de reacción de diperiodatoargentato de sodio o potasio, tal como hexaoxoyodato de pentaplata) puede ser el propio dispositivo médico. En estas realizaciones, la composición puede ser de cualquier forma que no inactive la plata, incluyendo pero no se limitan a un gel, ungüento, crema o ingrediente en un polímero o portador.
- Algunas realizaciones de la invención incluyen incorporar uno o más agentes activos de la presente invención, por ejemplo, un compuesto de yodato de plata, o productos de reacción de diperiodatoargentato de sodio o potasio tales como hexaoxoyodato de pentaplata, en o sobre el dispositivo médico. En estas realizaciones de la invención, la composición de plata puede ser de cualquier forma que no inactive la plata, incluyendo pero no se limitan a un gel, ungüento o crema.
- En algunas realizaciones de la invención, el agente activo o una composición que contiene el agente activo puede ser cualquier forma que no inactive la plata, incluyendo pero no se limita a una capa o ingrediente en un metal o un portador.
- En algunas realizaciones de la invención, los artículos se usan para tratar un contaminante microbiano usando un agente antimicrobiano que comprende iones de plata o complejos que contienen plata. Los artículos también pueden incluir uno o más de otros agentes activos. Los artículos y procedimientos son antimicrobianos, por ejemplo, contra biopelículas, estructuras similares o precursores formados por bacterias, hongos, virus, algas, parásitos, levaduras y otros microbios. Se puede encontrar un contaminante microbiano o una infección en una variedad de especies, que incluyen, pero no se limitan a, humanos, cerdos, rumiantes, caballos, perros, gatos y aves de corral.
- En algunas realizaciones de la invención, los artículos de plata y procedimientos se usan para fabricar o impartir características antimicrobianas a un artículo, tales como un dispositivo médico, un implante o similares.
- En algunas realizaciones de la invención, el (los) agente (s) activo (s) se pueden incorporar en o sobre el envasado de un artículo, tales como un dispositivo médico o una aguja.
- Las composiciones de plata se pueden usar con o incorporarse a un artículo donde las propiedades antimicrobianas son deseables y/o beneficiosas. Los ejemplos incluyen, pero no se limitan a, dispositivos y/o entornos médicos y quirúrgicos, tales como implantes. A continuación se proporcionan otros ejemplos.
- Las composiciones de plata se pueden usar para recubrir, o se pueden incorporar a, cualquier artículo que comprenda un metal o una aleación de metal. Los metales y aleaciones típicos incluyen, pero no se limitan a, titanio, aleaciones que contienen titanio, aluminio, acero inoxidable, acero dulce y cobre. En realizaciones preferidas de la invención, el metal es titanio (grado 2), titanio (grado 5), aluminio, acero inoxidable, agujas de acero inoxidable, pasadores de titanio (grado 5) y otros implantes de titanio (grado 5).
- La composición contiene opcionalmente metales antimicrobianos adicionales o sales de estos metales antimicrobianos, tales como zinc, oro, cobre, cerio y similares. En otra realización más, la composición comprende opcionalmente metales nobles adicionales o sales de uno o más metales nobles para promover la acción galvánica. La composición comprende opcionalmente metales del grupo del platino adicionales o sales de metales del grupo del platino tales como platino, paladio, rodio, iridio, rutenio, osmio y similares.
- Las composiciones contienen opcionalmente otros componentes que proporcionan propiedades beneficiosas a la composición, que mejoran la eficacia antimicrobiana de la composición, o que de otro modo sirven como agentes

activos para impartir propiedades adicionales a la composición. Las composiciones también se usan para inhibir el crecimiento de algas, hongos, moluscos o microbios en las superficies. Las composiciones de la invención también se usan como herbicidas, insecticidas, agentes antiempañantes, agentes de diagnóstico, agentes de detección y antiincrustantes.

- 5 En algunas realizaciones, la presente invención se refiere a un artículo de fabricación que comprende las composiciones antimicrobianas de la presente invención. En una realización, la composición se usa para formar un artículo o una porción del artículo, por ejemplo mediante moldeo, colada, extrusión, etc. De este modo, al menos parte del artículo formado se compone de una o más de las composiciones del presente invención, solo o en mezcla con otros componentes. En otra realización divulgada, la composición se aplica a un artículo preformado o parte de un artículo como recubrimiento. El artículo recubierto se puede producir, por ejemplo, sumergiendo el artículo en la composición o pulverizando el artículo con la composición y luego secando el artículo recubierto. En una realización preferida, las composiciones se usan para recubrir dispositivos médicos mediante la reacción de un yodato de plata (por ejemplo, diperiodatoargentato de sodio o diperiodatoargentato de potasio) para formar otro (por ejemplo, hexaoxoyodato de pentaplata) en presencia del dispositivo que se va a recubrir.
- 10
- 15 También se proporcionan composiciones que proporcionan actividad antimicrobiana, antibacteriana, antivírica, antifúngica o antibiótica, o alguna combinación de las mismas.

También se proporcionan composiciones que reducen la incrustación, inhiben la coagulación, mejoran la curación, inhiben la reestenosis o imparten propiedades antivirales, antifúngicas, antitrombogénicas u otras a los sustratos recubiertos.

- 20 También se proporcionan composiciones que inhiben el crecimiento de algas, moluscos, bacterias, bioslima o alguna combinación de los mismos en las superficies.

Como se describe con más detalle a continuación, los procedimientos y artículos de la presente invención se pueden usar dondequiera que se pueda encontrar biopelícula o estructuras similares, incluidos, entre otros, microorganismos que crecen y/o flotan en entornos líquidos. El efecto antimicrobiano o antibiopelícula puede ser biostático o biocida.

- 25 En algunas realizaciones de la invención, los artículos y procedimientos se pueden usar para tratar o prevenir una o más biopelículas. En algunas realizaciones de la invención, los artículos se pueden usar para tratar y/o prevenir una o más enfermedades, afecciones, infecciones o contaminaciones de seres humanos, animales o plantas. Normalmente, estas enfermedades e infecciones, etc., son causadas por microbios asociados o que residen en la biopelícula.
- 30 La presente invención incluye cualquier procedimiento de contacto con un agente antimicrobiano de la presente invención. Los mecanismos típicos de contacto incluyen, pero no se limitan a, recubrimiento, pulverización, inmersión, limpieza y difusión en líquido, polvo u otras formas de administración (por ejemplo, inyección, tabletas, lavado, vacío u oral). En algunas realizaciones de la invención, las composiciones y procedimientos pueden incluir la aplicación del agente antibiopelícula a cualquier porción de un artículo o ingrediente de un artículo. Además, cualquier estructura o superficie dura (por ejemplo, herramientas o superficies de maquinaria asociadas con la recolección, el transporte, la manipulación, el envasado o el procesamiento) se puede esterilizar, desinfectar, impregnar o recubrir con el agente antibiopelícula de la presente invención.
- 35

- Esta invención demuestra que los compuestos que contienen plata de liberación lenta, estables, se pueden usar como antimicrobianos contra patógenos bacterianos y fúngicos, incluyendo biopelículas que crecen sobre un sustrato, particularmente un sustrato metálico.
- 40

Las composiciones de la presente invención incluyen cualquier compuesto que contenga plata producido usando un diperiodatoargentato como material de partida. Los materiales de partida típicos incluyen, pero no se limitan a, diperiodatoargentato de sodio (III) o diperiodatoargentato de potasio (III).

- 45 Estas composiciones exhiben actividad antimicrobiana y/o actividad antibiopelícula contra una variedad de microbios, incluyendo tanto bacterias como hongos, y proporcionan una liberación sostenida de iones de plata o complejos que contienen plata a partir de compuestos de plata.

- El término "especie de plata oxidada" como se usa en la presente memoria puede implicar, pero no se limita a, compuestos de plata en los que dicha plata se encuentra en estados valentes +I, +II o +III o cualquier combinación de los mismos. La composición también puede incluir plata elemental, preferiblemente en pequeñas cantidades, como subproducto del procedimiento de oxidación o producción.
- 50

La composición preferida de la presente invención comprende un agente activo que da como resultado una especie de plata iónica o un complejo que contiene plata. Estas especies de plata activas pueden incluir al menos una forma de ion de plata soluble seleccionado del grupo que consiste en Ag<sup>+</sup>, Ag<sup>++</sup>, y Ag<sup>+++</sup>.

- Los complejos o compuestos de plata, como se usan en la presente memoria, se refieren a una composición que contiene plata que tiene un estado de valencia de uno o superior, tal como, por ejemplo, estados de valencia de Ag(I),
- 55

Ag(II) y Ag(III). Las composiciones y procedimientos de la invención pueden comprender iones, complejos o compuestos de plata que tienen más de un estado valente de modo que la especie de plata oxidada puede estar compuesta por una sustancia multivalente. Finalmente, se cree que las composiciones de la presente invención pueden estar compuestas por una sustancia que contiene plata o una pluralidad de sustancias que contienen plata que pueden reaccionar con el tiempo para formar otras sustancias que contienen plata que pueden exhibir diferentes propiedades antimicrobianas.

En realizaciones preferidas de la invención, las propiedades antimicrobianas se pueden lograr poniendo en contacto una especie de plata antimicrobianamente activa o un ion de plata de alta valencia dentro o en la superficie de un sustrato, o difundiendo desde la superficie de un sustrato a un entorno acuoso.

En las realizaciones preferidas, los compuestos de partida usados para formar los yodatos de plata se pueden producir proporcionando una solución acuosa de una sal de plata monovalente o un complejo de plata tal como nitrato de plata, perclorato de plata o un complejo diamino de plata. El nitrato de plata es más preferible si la reacción se lleva a cabo en condiciones ácidas o en condiciones cercanas a las neutras (es decir, a un pH por debajo de 7). Un complejo de diamino de plata, (es decir,  $[Ag(NH_3)_2]^+$ ) es más preferible si la reacción se lleva a cabo en condiciones alcalinas (es decir, a un pH superior a 7). En realizaciones preferidas, el agente oxidante es persulfato de potasio (KPS).

El agente de partida puede sufrir luego reacciones hidrotermales adicionales para formar compuestos de yodato de plata, tales como hexaoxoyodato de pentaplata. Los productos de reacción de la presente invención se forman por lo general en una solución acuosa y después de calentar la solución. Sin pretender limitar la invención a una temperatura o intervalo de temperatura particular, los productos de reacción de la presente invención se pueden formar calentando la solución hasta aproximadamente 150 °C, por ejemplo, en un intervalo desde aproximadamente la temperatura ambiente hasta aproximadamente 150 °C, preferiblemente en un intervalo desde aproximadamente 70 °C a aproximadamente 120 °C. Un experto en la técnica reconocerá que otros factores, tales como la presión, pueden afectar la reacción y pueden afectar la elección de una temperatura particular. Por ejemplo, los ejemplos muestran que los productos de reacción de la presente invención se pueden formar a 80 °C en condiciones ambientales o se pueden formar a 120 °C bajo presión (por ejemplo, en un autoclave).

Como se muestra en el ejemplo 14, la invención también incluye un procedimiento novedoso para formar uno o más productos de reacción usando un diperiodatoargentato como material de partida, donde el (los) producto (s) de reacción es/son polvo (s).

Los compuestos de plata se pueden usar en cualquiera de los siguientes formatos: recubrimientos de deposición de plata, líquido, suspensión, polvo, cápsula, comprimido, recubrimiento y configuraciones similares. En una realización preferida de la presente invención, los agentes activos se incorporan directamente sobre un material, o se pueden incorporar agregando secuencialmente componentes o precursores del agente activo al material y teniendo los precursores del agente activo en o sobre el recubrimiento. Otras formas también incluyen películas, láminas, fibras, aerosoles y geles.

Los ejemplos de agentes antimicrobianos adicionales que se pueden usar en la presente invención incluyen, pero no se limitan a: sulfato de 8-hidroxiquinolina, citrato de 8-hidroxiquinolina, sulfato de aluminio, amonio cuaternario, isoniazida, etambutol, pirazinamida, estreptomina, clofazimina, rifabutina, fluoroquinolonas, ofloxacina, esparfloxacina, rifampicina, azitromicina, claritromicina, dapsona, tetraciclina, eritromicina, ciprofloxacina, doxiciclina, ampicilina, anfotericina B, ketoconazol, fluconazol, pirimetamina, sulfadiazina, clindamicina, lincomicina, pentamidina, atovaquona, paromomicina, diclazuril, aciclovir, trifluorouridina, foscarnet, penicilina, gentamicina, ganciclovir, iatroconazol, miconazol, zinc piritona, y metales pesados que incluyen, pero no se limitan a, oro, platino, plata, zinc y cobre y sus formas combinadas que incluyen sales, tales como cloruro, bromuro, yoduro, nitrato, sulfato y peryodato, complejos con portadores y otras formas.

Se pueden incorporar opcionalmente múltiples ingredientes inactivos en las formulaciones. Ejemplos de tales ingredientes son emulsionantes, agentes espesantes, disolventes, agentes antiespumantes, conservantes, fragancias, agentes colorantes, emolientes, cargas y similares.

Las composiciones y procedimientos de la presente invención se pueden usar para tratar biopelículas en un amplio intervalo de entornos y lugares. El tratamiento de la biopelícula, como se usa en la presente memoria, se refiere a poner en contacto una biopelícula o estructura similar con un agente antibiopelícula dondequiera que se pueda encontrar, se espere encontrar o se postule que se encuentre la biopelícula. Un experto en la técnica reconocerá fácilmente que las áreas e industrias para las que es aplicable la presente invención incluyen un gran número de procedimientos, productos y lugares. El o los agentes activos incorporados en las matrices y dispositivos de la presente invención se pueden usar para una variedad de aplicaciones en las que existe la necesidad o el beneficio de la presencia del agente activo.

En este aspecto de la invención, las composiciones y procedimientos son apropiados para el tratamiento contra una o más infecciones microbianas, que incluyen pero no se limitan a enfermedades o afecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Escherichia coli*, *Streptococcus* spp., *Pseudomonads*, *Xanthomonads*, especies de *Curtobacterium*, especies de *Sclerotinia*, especies de *Pythium*, especies

de *Fusarium*, *Botrytis cinerea*, *Helminthosporium solani*, especies de *Streptomyces*, especies de *Phytophthora*, *Rhizoctonia solani*, especies de *Erwinia*, y especies de *Clavibacter*, por nombrar sólo algunas.

5 Las composiciones y procedimientos de la presente invención también son eficaces o beneficiosos para descontaminar, desinfectar o proteger una amplia variedad de superficies. Las superficies de ejemplo incluyen, pero no se limitan a superficies agrícolas, por ejemplo, invernaderos, sistemas de riego, instalaciones de almacenamiento, cajas y contenedores; herramientas y equipos agrícolas, incluidos los equipos de producción relacionados con la cosecha, la siembra, la poda, la labranza y el equipo de procesamiento/manipulación, tales como cintas transportadoras, recolectores y cortadores; plantas, centros o equipos de procesamiento de alimentos, incluidas plantas lácteas, plantas avícolas, mataderos, plantas de procesamiento de mariscos, centros de procesamiento de  
10 productos frescos y centros de procesamiento de bebidas.

15 Las composiciones y procedimientos de la presente invención también son eficaces o beneficiosos como recubrimientos protectores y/o como ingredientes en un recubrimiento protector. Las áreas de ejemplo incluyen pero no se limitan a áreas de construcción, ambientales, médicas, dentales e industriales. Las superficies de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, superficies en hospitales, invernaderos, instalaciones de almacenamiento agrícola, sistemas de agua, barcos (por ejemplo, biocorrosión), cables (por ejemplo, biocorrosión) y tuberías (por ejemplo, biocorrosión); y recubrimientos en sí mismos, por ejemplo, pintura, tinte y lechada; dispositivos médicos, por ejemplo, catéteres y máquinas de diálisis, o partes de los mismos; e implantes y recubrimientos dentales.

20 Las composiciones y procedimientos de la presente invención también son eficaces, o se espera que sean eficaces, como conservante para cosméticos a base de plantas, incluyendo, pero no limitando a, un ingrediente de un cosmético o la incorporación en el envasado de un cosmético.

25 Las composiciones se pueden usar para recubrir materiales de sustrato. De este modo, otro aspecto de la invención es un recubrimiento que contiene la composición de la invención. Estos recubrimientos pueden comprender ya sea una sola capa o múltiples capas. Las composiciones de la presente invención se usan solas o en combinación con recubrimientos poliméricos para proporcionar propiedades ventajosas a la superficie del sustrato. Estas composiciones se usan, por ejemplo, para administrar agentes farmacéuticos que, por ejemplo, previenen infecciones, reducen la incrustación, inhiben la coagulación, mejoran la curación, inhiben la reestenosis o imparten propiedades antivirales, antifúngicas, antitrombogénicas u otras a los sustratos recubiertos.

30 Un experto en la técnica reconocerá que la especie de plata de la presente invención se puede incorporar en un artículo, dispositivo médico, implante o similares. Como se usa en la presente memoria, incorporar se refiere al uso de una especie de plata iónica, tal como diperiodatoargentato de sodio, diperiodatoargentato de potasio, o un producto de reacción tal como hexaoxoyodato de pentaplata, en la fabricación del artículo, como recubrimiento o capa del artículo, o como lubricante o similares al usar el artículo.

35 Los compuestos de la presente invención y/o sus productos de reacción se pueden incorporar en cualquier artículo metálico, por ejemplo, un dispositivo médico metálico, incluyendo, pero no limitando a, diversos grados de titanio, aleaciones de titanio, acero inoxidable, acero dulce, aluminio, cobre, etc.

Los compuestos de la presente invención y/o sus productos de reacción se pueden incorporar en cualquier gel, ungüento o crema.

### Definiciones

Las siguientes definiciones se usan en referencia a la invención:

40 Como se usa en la presente memoria, agente activo describe una sustancia química, compuesto o complejo que contiene plata que exhibe actividad antimicrobiana. El agente activo incluye, pero no se limita a, un yodato de plata; uno o más productos de reacción de un diperiodatoargentato de sodio; uno o más productos de reacción de un diperiodatoargentato de potasio; hexaoxoyodato de pentaplata;  $Ag_5IO_6$ . ortoperyodato de plata; peryodato de plata (VII); yodato de plata (VII); o  $(Ag_2O)_5 \cdot I_2O_7$ . Todos los materiales de partida de la presente invención reaccionan para  
45 formar al menos un compuesto o complejo que libera plata que tiene una valencia de 0, 1, 2, 3 o superior. Como es evidente para un experto en la técnica, los agentes activos típicos de la presente invención son Ag (I) combinados con yodo en un estado de oxidación superior.

50 El producto de reacción, como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier compuesto o complejo que contiene plata formado en una reacción química en la que un diperiodatoargentato es el compuesto de partida. Los ejemplos de productos de reacción incluyen, pero no se limitan a, hexaoxoyodato de pentaplata  $Ag_5IO_6$ , ortoperyodato de plata; peryodato de plata (VII); yodato de plata (VII); o  $(Ag_2O)_5 \cdot I_2O_7$ .

55 Un experto en la técnica reconocerá que una biopelícula puede estar compuesta de una sola especie o puede ser de múltiples especies, puede ser homogénea, heterogénea y/o también puede incluir otros organismos asociados con o protegidos por la biopelícula. La biopelícula, como se usa en la presente memoria, también se refiere a una o más etapas del desarrollo o formación de biopelícula. Como se usa en la presente memoria, agente antibiopelícula se refiere a cualquier elemento, químico, bioquímico o similares que sea eficaz contra una biopelícula. Los agentes

antibiopelícula típicos son aquellos que tienen propiedades antimicrobianas, antibacterianas, antifúngicas o antialgas. Se ha demostrado en general que los metales y compuestos metálicos, preferiblemente especies iónicas que contienen plata, tienen propiedades antibacterianas e inhibidoras de etileno, y son agentes antibiopelícula preferidos de acuerdo con la presente invención. En algunas realizaciones de la invención, el agente antibiopelícula es un agente de amplio espectro, por ejemplo, que tiene eficacia o actividad contra más de una especie microbiana.

"Incorporar", como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier procedimiento o composición que involucre al menos un compuesto de plata que dé como resultado que la plata iónica esté disponible biológica y/o médicamente como un agente antimicrobiano. En realizaciones preferidas de la invención, la plata iónica no se inactiva, o no se inactiva en un grado que la haga incapaz de actuar como agente antimicrobiano. Por lo general, la plata iónica se incorporará en o sobre un dispositivo médico durante la fabricación del dispositivo o una porción del mismo; recubriendo o colocando capas del dispositivo o una porción del mismo con la plata iónica; o usando plata iónica junto con o como ayuda para la función, uso o inserción del dispositivo médico, por ejemplo, un lubricante o desinfectante.

"Liberación sostenida" o "base sostenible" se usan para definir la liberación de átomos, moléculas, iones o grupos de un metal noble que continúa en el tiempo medido en horas o días, y de este modo distingue la liberación de tales especies metálicas de la metal a granel, que libera tales especies a una velocidad y concentración demasiado bajas para ser eficaces, y de sales altamente solubles de metales nobles como el nitrato de plata, que libera iones de plata prácticamente instantáneamente, pero no continuamente, en contacto con un alcohol solución acuosa o electrolito. Los productos de reacción de la presente invención son superiores a otros compuestos que contienen plata disponibles comercialmente en parte debido a la liberación más lenta de plata.

Planctónico: microorganismos que crecen como células individuales flotantes, lo que forma parte de su ciclo de vida.

El dispositivo médico, como se usa en la presente memoria, se refiere a cualquier dispositivo, herramienta, implante de instrumento o similares, relacionado con la medicina o la práctica de la medicina, o destinado a ser usado para curar o tratar una enfermedad o afección. Un dispositivo médico de la presente invención se puede usar para el beneficio médico de un ser humano o animal. Los dispositivos médicos de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, catéteres; cánulas; agujas; stents; alambres guía; dispositivos de implante; filtros; stents de cualquier tamaño, forma o ubicación; bobinas de cualquier tamaño, forma o ubicación; lentes de contacto; IUD; cámaras de bombas peristálticas; tubos endotraqueales; tubos de alimentación gastroentéricos; derivaciones arteriovenosas; condones; oxigenador y membranas renales; guantes; cables de marcapasos; apósitos para heridas; pasadores, placas y tornillos metálicos; caderas artificiales metálicas; rodillas artificiales; y geles, cremas y ungüentos.

Un dispositivo médico de la presente invención se puede formar en su totalidad o en parte de cualquier sustancia que sea apropiados para su uso con un ser humano o un animal, incluyendo, pero no limitando a, cualquier metal o aleación de metal, incluyendo, pero no limitado a, titanio, acero inoxidable, cobre, aluminio, combinaciones de los mismos o similares.

La contaminación de la superficie, como se usa en la presente memoria, se refiere a microorganismos que crecen o se reubican en una superficie. Los microorganismos asociados con la contaminación de la superficie pueden crecer activamente o estar inactivos, pero representan un inóculo viable que puede reiniciar la infección, enfermedad u otras condiciones indeseables.

La actividad antimicrobiana está reconocida en la técnica y puede ser bioestática y/o biocida. Los materiales bioestáticos son materiales que inhiben el crecimiento de todos o algunos de los microorganismos; y un biocida es un material que mata todos o algunos de los microorganismos. Los agentes activos de la presente invención son suficientemente solubles para proporcionar actividad bioestática y/o biocida.

El término "recubrimiento", como se usa en la presente memoria, generalmente incluye recubrimientos que cubren completamente una superficie, o porción de la misma, así como recubrimientos que pueden cubrir solo parcialmente una superficie, tales como aquellos recubrimientos que después del secado dejan brechas en la cobertura de una superficie. La última categoría de recubrimientos puede incluir, pero no se limita a, una red de porciones cubiertas y descubiertas (por ejemplo, regiones cubiertas no continuas de la superficie). Cuando los recubrimientos descritos en la presente memoria se describen como aplicados a una superficie, se entiende que los recubrimientos no necesitan aplicarse a, o que no necesitan cubrir, toda la superficie. Por ejemplo, se considerará que los recubrimientos se aplican a una superficie incluso si solo se aplican para modificar una porción de la superficie. El recubrimiento se puede aplicar a una superficie o impregnarse dentro del material usado para construir un artículo o una porción de un artículo.

El término "sustrato", como se usa en la presente memoria, generalmente se refiere a un cuerpo o una capa o material base (por ejemplo, sobre el cual se depositan otras capas).

### Ejemplos

El siguiente es un procedimiento de producción de diperiodatoargentato de sodio, un posible material de partida usado para formar los productos de reacción de la presente invención (mostrado con más detalle en los ejemplos numerados):



**Materiales:** nitrato de plata, 5,8 g; persulfato de potasio, 60 g; yodato de potasio, 16 g; hidróxido de potasio, 50 g; hidróxido de sodio, 250 g.

**Proceso:** El KOH se agregó a 2500 ml de ddH<sub>2</sub>O. La solución se calentó a aproximadamente 60 °C. El KIO<sub>4</sub> y el K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> se disolvieron en la solución y se calentaron hasta que la temperatura alcanzó los 80 °C, mientras se agitaba a velocidad máxima con un agitador de cabeza (~ 1800 rpm). La solución se mantuvo a una temperatura constante de 80 °C, durante un período de tiempo suficiente para asegurar que toda la solución y el recipiente estuvieran a la temperatura correcta.

En un matraz separado, el AgNO<sub>3</sub> se disolvió en 1500 ml de ddH<sub>2</sub>O y se calentó a 40 °C. La solución de AgNO<sub>3</sub> se agregó a la solución de persulfato/periyodato a una velocidad de 9,9 ml/min usando un sistema de bomba peristáltica. A esta velocidad de adición, se controló la velocidad de agitación de modo que la agitación fuera lenta mientras estaba presente un volumen bajo de solución. A medida que aumentaba el volumen de la solución, también se aumentaba la agitación para asegurar un buen contacto entre el AgNO<sub>3</sub> y el contenido del matraz. Una agitación más rápida evitó reacciones secundarias.

Se usó un agitador de cabeza recubierto con teflón de 2,5", manteniendo el vórtice aproximadamente a 1" por encima del agitador; con velocidades correspondientes, aproximadamente, a aproximadamente 800 rpm al inicio de la adición y aproximadamente 1800 rpm al final (para cuando quedaban 600 ml en el matraz de AgNO<sub>3</sub>).

Una vez que se completó la adición, la solución se retiró de la placa calefactora y se dejó enfriar a temperatura ambiente. Después, la solución se filtró usando un crisol de vidrio (filtro de porosidad media) para eliminar las impurezas sólidas (por lo general no se observaron impurezas en esta etapa, pero existía la posibilidad de formación de AgO u otras impurezas).

A continuación, se agregó NaOH (250 mg) a la solución filtrada y la solución se enfrió a un mínimo de 40 °C. La solución enfriada se filtró luego usando un crisol de vidrio (filtro de porosidad media), dando como resultado una torta de filtración.

A continuación, la torta de filtración se lavó la lechada dos veces con 25 ml de ddH<sub>2</sub>O. Se vio que algo de compuesto atravesaba el filtro al final del segundo lavado. A continuación, el sólido se transfirió a un vaso de precipitados de 2 l, se agregaron 550 ml de ddH<sub>2</sub>O o menos y la solución se calentó a 80 °C. A continuación, se realizó una filtración en caliente a 80 °C, filtrando a ½ velocidad en la bomba de filtrado, completándose esta etapa de filtración en aproximadamente 1 minuto ± 15 segundos.

La etapa de filtración en caliente dio como resultado un sólido que se dejó a temperatura ambiente durante 1 hora y luego se colocó en un baño de agua helada durante hasta 2 horas. Esto hizo que el sólido se recristalizara.

Una vez que la muestra se recristalizó completamente, se filtró usando un crisol de vidrio (filtro de porosidad media) y se lavó tres veces con 12 ml de ddH<sub>2</sub>O. A continuación, la muestra se extendió en una capa fina y se dejó secar durante la noche (por ejemplo, en una campana extractora a temperatura ambiente).

En esta etapa, el resultado es un alto rendimiento de Na<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Ag(IO<sub>6</sub>)<sub>2</sub>·xH<sub>2</sub>O, con K<sub>5</sub>H<sub>2</sub>Ag(IO<sub>6</sub>)<sub>2</sub>·8H<sub>2</sub>O como posible impureza.

Este diperiodatoargentato de sodio resultante (III) se usó como compuesto de partida para los ejemplos que se muestran a continuación, y es un material de partida a partir del cual se pueden formar los productos de reacción de la presente invención.

#### **Ejemplo 1. Recubrimiento de titanio de grado 2 con Ag<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> durante la reacción para fabricar diperiodatoargentato de sodio.**

Se recubrieron cordones de titanio (Ti) con hexaoxoyodato de pentaplata colocándolos en el recipiente mientras se realizaba la reacción anterior, como se describe brevemente a continuación:

1. Se calentaron 250 ml de ddH<sub>2</sub>O a 50 °C.

2. Los cordones de Ti se lavaron en ddH<sub>2</sub>O.

3. Mientras se agitaba a una velocidad media, se disolvieron 5,0 g de KOH en solución, seguido de 6,0 g de K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>8</sub> (asegurándose de que todo se hubiera disuelto), seguido de 1,6 g de KIO<sub>4</sub>.

4. Se agregaron cordones de Ti a la solución.

5. La solución se calentó a 80 °C.

6. Se aumentó la velocidad de agitación a una velocidad alta.

7. En un matraz separado, se disolvió AgNO<sub>3</sub> en 150 ml de ddH<sub>2</sub>O y se calentó a 60 °C.

8. Esta solución de  $\text{AgNO}_3$  se agregó a la solución de persulfato/periodato a una velocidad de 0,3 ml/min.
9. Se registró cualquier cambio de color, formación de gas o sólido.
10. La solución se retiró de la placa caliente una vez que se agregó todo el  $\text{AgNO}_3$ .
11. Se dejó enfriar la solución y luego se filtró para recoger los cordones de Ti recubiertos para estudios adicionales.
12. Los cordones de Ti se enjuagaron con  $\text{dH}_2\text{O}$ .

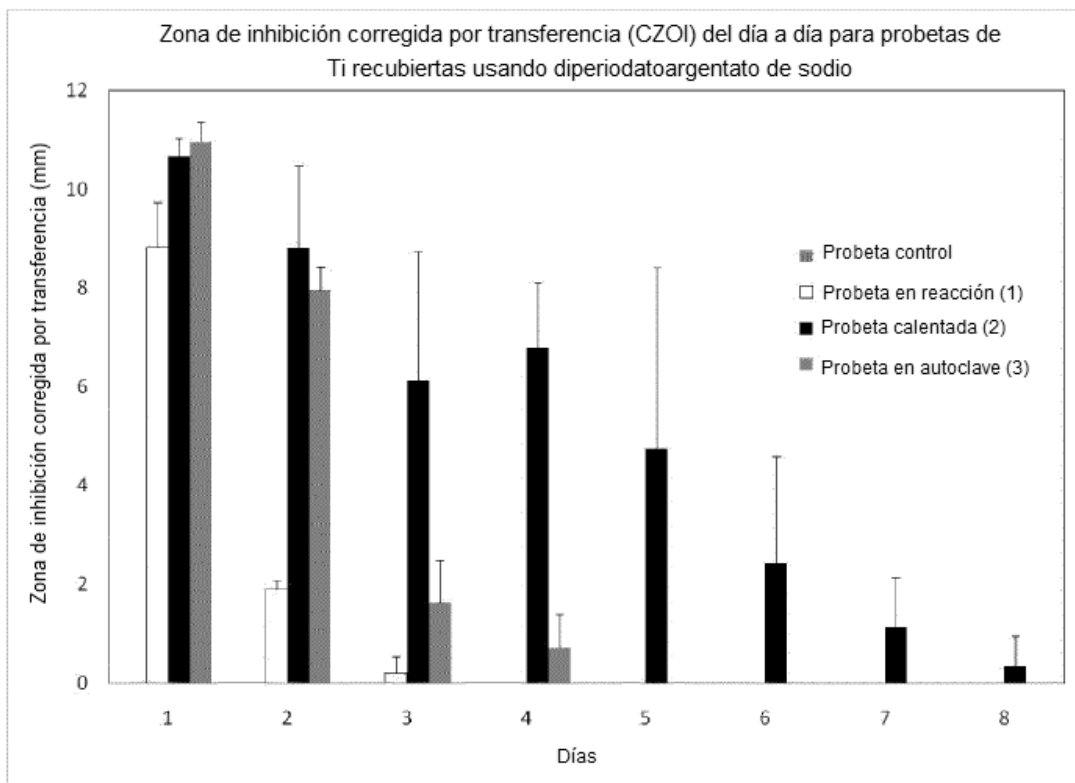
**Ejemplo 2. Otros procedimientos hidrotermales de recubrimiento de Ti de grado 2.**

Se han desarrollado diversos procedimientos de reacción hidrotermal, siendo el componente inicial el diperiodatoargentato de sodio en agua destilada, que se hizo reaccionar de recubrimiento de titanio de grado 2 (comercialmente puro) con  $\text{Ag}_5\text{I}_2\text{O}_6$ :

- 1) Se colocó un cordón de titanio en el recipiente de reacción durante la formación de diperiodatoargentato de sodio (tiempo de reacción de aproximadamente 3 horas; véase el ejemplo 1 para obtener más detalles).
- 2) El cordón de titanio se colocó en una solución concentrada (por ejemplo, 5000 ppm) de diperiodatoargentato de sodio, que luego se calentó a 80 °C en un recipiente abierto durante 3 horas.
- 3) El cordón de titanio se colocó en una solución concentrada (por ejemplo, 5000 ppm) de diperiodatoargentato de sodio, que luego se esterilizó en autoclave usando un ciclo líquido (temperatura = 121 °C, presión = 15 psig, 20 minutos).

**Ejemplo 3. Actividad bacteriostática de Ti de grado 2 recubierto.**

Se ensayaron cordones de titanio (Ti) recubiertos usando los tres procedimientos mostrados en el ejemplo 2 para determinar la longevidad bacteriostática usando ensayos de zona de inhibición corregida por transferencia (CZOI) del día a día. Los cordones de Ti se presionaron en agar sobre el que se había extendido un césped de *Pseudomonas aeruginosa* y después de la incubación durante la noche, la zona de inhibición creada se midió en direcciones perpendiculares y los cordones de Ti se transfirieron a placas de agar frescas para otro desafío. Esto se repitió hasta que los cordones de Ti dejaron de generar zonas de inhibición.



Estos datos muestran que la longevidad del procedimiento (1) fue de 3 días, la longevidad del procedimiento (2) fue de 8 días y la longevidad del procedimiento (3) fue de 4 días, lo que indica que el procedimiento de calentamiento a 80 °C, durante 3 h fue probablemente el procedimiento de recubrimiento más eficaz en términos de actividad biológica. Los cordones de Ti sin revestir no generaron ninguna zona de inhibición, ni siquiera el primer día.

#### 5 **Ejemplo 4. Espectroscopía de absorción atómica (AAS) - Contenido de plata en la superficie de Ti de grado 2 recubierto.**

La plata se disolvió de los cordones de Ti recubiertos usando una solución de ácido nítrico, que luego se sometió a espectroscopía de absorción atómica para determinar la cantidad de plata que recubre los cordones de Ti. La AAS indicó que aproximadamente 30 µg de Ag/cm<sup>2</sup> recubrieron las muestras de los tres procedimientos. Este procedimiento incluyó la eliminación de plata de los extremos cortados recubiertos de los cordones, lo que puede haber amortiguado las diferencias entre los procedimientos de recubrimiento, ya que los extremos cortados de forma tosca probablemente tengan más sitios de nucleación que los lados más lisos de los cordones.

#### 15 **Ejemplo 5. Espectrofotometría UV-Vis (UV-Vis)- espectros de Ti de grado 2 recubierto.**

Los cordones de Ti recubiertos con plata se empaparon en agua destilada durante 4, 7 y 72 horas y las soluciones resultantes se analizaron mediante espectrofotometría UV-Vis para determinar la absorbancia a longitudes de onda entre 200-500 nm. No se observaron picos en ninguno de los tiempos medidos, lo que sugiere que el compuesto de plata que recubre el Ti está relativamente unido a los cordones de Ti, el compuesto es un compuesto de solubilidad relativamente baja o el compuesto no tiene un pico en el intervalo medido cuando se disuelve, lo que indica que los cordones de Ti no estaban recubiertos con el propio diperiodatoargentato de sodio (que tiene múltiples picos de absorbancia en este intervalo), sino más bien un producto de reacción.

#### 20 **Ejemplo 6. Microscopía electrónica de barrido (SEM): formación de imágenes y mapeo de elementos en la superficie de Ti de grado 2 recubierto.**

Los cordones de Ti recubiertos de plata y los cordones de Ti sin recubrimiento fotografiados a través de SEM mostraron que los métodos (2) y (3) tenían una serie de pequeñas escamas así como algunos cristales más grandes recubiertos en la superficie de Ti, mientras que el procedimiento (1) apareció principalmente tener grandes cristales depositados en la superficie de Ti.

El análisis de espectroscopía de rayos X de dispersión de energía (EDS) mostró que la plata, el yodo y el oxígeno se mapearon todos en las mismas ubicaciones en los cristales depositados en las superficies de Ti, lo que indica que los compuestos depositados contenían los tres elementos.

#### 30 **Ejemplo 7. Difracción de rayos X (XRD) para identificar cuantitativamente especies de plata recubiertas sobre Ti de grado 2.**

El análisis de difracción de rayos X (XRD) indicó que el compuesto de plata recubierto sobre el Ti no era diperiodatoargentato de sodio, sino un producto de reacción (como lo sugieren los datos anteriores) - Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub>. Este compuesto también se ha llamado hexaoxoyodato de pentaplata, ortoperyodato de plata, peryodato de plata (VII), yodato de plata (VII) o (Ag<sub>2</sub>O)<sub>5</sub>•I<sub>2</sub>O<sub>7</sub>. No se detectaron otros compuestos de plata. El procedimiento de difracción de rayos X sugirió que había niveles bajos de plata depositados usando los procedimientos (2) y (3) - ~ 0,3-1 %, con más plata depositada usando el procedimiento (1) - ~10 %. Sin embargo, esto puede estar relacionado con las ubicaciones analizadas, ya que los SEM sugieren que los recubrimientos son discontinuos.

#### 40 **Ejemplo 8. Espectroscopía fotoelectrónica de rayos X (XPS) - Análisis de superficie de Ti de grado 2 recubierto.**

El análisis elemental de espectroscopía de fotoelectrones de rayos X (XPS) indica que la plata, el yodo y el oxígeno están todos presentes en la superficie de la muestra, como se observó con el mapeo EDS. El análisis elemental XPS indicó que el procedimiento (1) tenía bajas cantidades de plata presente en la superficie (~ 0,1 %), mientras que los procedimientos (2) y (3) tenían cantidades similares (-4-5 %). Esto nuevamente puede estar relacionado con las ubicaciones analizadas, ya que los SEM indican que los recubrimientos son discontinuos. El análisis de los espectros de alta resolución generados a través de XPS para el análisis del estado de oxidación sugiere que los estados de oxidación de la plata para los tres procedimientos son los mismos, pero que hay más yodo presente en un estado de oxidación alto, como parte de Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub>, con el procedimiento (2) relativo a los procedimientos (1) y (3).

#### 45 **Ejemplo 9. Propiedades de Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub>.**

Los tres procedimientos de recubrimiento de Ti dieron como resultado la deposición de Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub> sobre la superficie de Ti, con la actividad bacteriostática resultante. La literatura publicada (véase lista de referencias) indica que Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub> es un cristal negro brillante grueso, que es insensible a la luz y al aire. Todos los átomos de plata de este compuesto son plata (I), es decir, Ag<sup>+</sup>. El compuesto es un semiconductor diamagnético. Según el conocimiento de los inventores, Ag<sub>5</sub>I<sub>2</sub>O<sub>6</sub> solo se ha usado en el contexto del desarrollo de nuevas células electroquímicas, y sus propiedades antimicrobianas no se han investigado previamente en la literatura publicada.

Como se ha usado una variedad de procedimientos de reacción hidrotermal para generar este recubrimiento, parece probable que un amplio intervalo de condiciones de temperatura/presión/concentración puedan generar resultados similares. Los resultados de las pruebas de hidrólisis (estabilidad) con diperiodatoargentato de sodio sugieren que se pueden formar periodatos de plata durante la reacción del diperiodato de sodio con agua, incluso a bajas temperaturas (por ejemplo, 4 °C-44 °C), aunque la reacción es mucho más lenta. El diperiodatoargentato de sodio también puede reaccionar en presencia de algunos hidrogeles para formar periodatos de plata tales como  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$ .

El diperiodatoargentato de potasio puede producir resultados similares a los observados en los ejemplos anteriores, lo que puede permitir un mejor recubrimiento (es decir, más continuo/consistente) debido a la mayor concentración de plata en solución que se puede generar usando diperiodatoargentato de potasio.

Según la literatura (véase la lista de referencias), así como las observaciones durante los estudios de hidrólisis y los ejemplos a continuación, la superficie de Ti no es necesaria para la generación de  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$  en estas condiciones, lo que sugiere que se podría usar la misma metodología para cubrir una variedad de otras superficies usadas en aplicaciones médicas. También es posible recubrir otras superficies como madera, vidrio, plástico y textiles.

#### Referencias

(1) Kovalevskiy, A., and Jansen, M. Synthesis, Crystal Structure Determination, and Physical Properties of  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$ . *Z Anorg Allg Chem* 2006;632:577-581.

(2) Cignini, P., Icovi, M., Panero, S., and Pistoia, G. On the possibility of using silver salts other than  $\text{Ag}_2\text{CrO}_4$  in organic lithium cells. *J Power Source* 1978; 3:347-357.

(3) Chapter 9. Oxysalts of Iodine. In: *High Temperature Properties and Thermal Decomposition of Inorganic Salts*. ©2001, CRC Press LLC.

(4) Mackay, Mackay, and Henderson. Introduction to modern inorganic chemistry, pg. 489. Viewed on July 19, 2010 at: [http://books.google.ca/books?id=STxHXRR4VKIC&pg=PA489&lpg=PA489&dq=Ag5IO6&source=bl&ots=EE2zLL53TZ&sig=myYoLJRyLS7DJc7a1OlacrOO3w&hl=en&ei=VLJETOUclJO6sQPTto2TDQ&sa=X&oi=book\\_result&ct=resul&t&resnum=6&ved=0CCMQ6AEwBQ#v=onepage&q=Ag5IO6&f=false](http://books.google.ca/books?id=STxHXRR4VKIC&pg=PA489&lpg=PA489&dq=Ag5IO6&source=bl&ots=EE2zLL53TZ&sig=myYoLJRyLS7DJc7a1OlacrOO3w&hl=en&ei=VLJETOUclJO6sQPTto2TDQ&sa=X&oi=book_result&ct=resul&t&resnum=6&ved=0CCMQ6AEwBQ#v=onepage&q=Ag5IO6&f=false)

(5) Gyani, P. Periodic Acid and Periodates. II The system silver oxide-periodic acid-water at 35°C. *J Phys Chem* 1951;55(7):1111-1119.

#### Ejemplo 10. Recubrimiento de otros metales

Se recubrieron aluminio, cobre, acero dulce, acero inoxidable, agujas de acero inoxidable y cilindros de implante Ti-6Al-4V (Ti de grado 5) usando el procedimiento 2 del ejemplo 2, elegido debido a la fuerte actividad bacteriostática generada en el ejemplo 3 al recubrir Ti de grado 2. Se observó un recubrimiento oscuro visible en el Cu, el acero dulce y el Al, pero solo se observaron cambios menores en el Ti de grado 5 y el acero inoxidable.

Se realizó UV-Vis como se describe en el ejemplo 5. Ninguna de las muestras mostró espectros con picos característicos para diperiodatoargentato de sodio, lo que indica que las superficies no estaban recubiertas con el material de partida. Los espectros variaron de un metal a otro, incluso cuando se corrigieron para los metales de control empapados durante el mismo período de tiempo, lo que sugiere que, dependiendo de la superficie que se va a recubrir, es posible que se hayan recubierto diferentes compuestos en la superficie debido a reacciones con la superficie. El espectro de Al era el más fuerte.

La AAS se realizó como se describe en el ejemplo 4. El acero inoxidable tenía aproximadamente  $16 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Ag, el cobre tenía aproximadamente  $19 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , el aluminio tenía aproximadamente  $557 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , el acero dulce tenía aproximadamente  $152 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , el Ti-6Al-4V tenía aproximadamente  $5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ , las agujas de acero inoxidable (enteras) tenían aproximadamente  $85 \mu\text{g}/\text{aguja}$ , y las agujas de acero inoxidable (solo punta) tenían aproximadamente  $31 \mu\text{g}/\text{punta de aguja}$ . De este modo, el metal que se recubre y/o la rugosidad de su superficie impactan significativamente en la cantidad de plata que se recubre sobre él en las condiciones particulares descritas.

La prueba de CZOI se realizó como se describe en el ejemplo 3. Ninguno de los controles produjo zonas de inhibición, con la posible excepción de una zona muy débil de las puntas de las agujas de acero inoxidable sólo el primer día. El Al recubierto de plata mostró actividad bacteriostática durante 6 días, las agujas de acero inoxidable recubiertas de plata (enteras y puntas) y las probetas mostraron actividad bacteriostática durante 2 días. El Ti de grado 5 recubierto de plata y el cobre demostraron actividad bacteriostática solo durante un día. El acero dulce no mostró actividad bacteriostática en absoluto. A pesar de que el acero inoxidable tiene menos recubrimiento de plata, se desempeñó mejor que el acero dulce o el cobre. Esto sugiere que se puede recubrir un compuesto diferente sobre el acero dulce y el cobre, o que está tan bien unido que no se libera de la superficie y, por lo tanto, no se genera una zona de inhibición. La mala actividad del Ti-6Al-4V en comparación, en particular, con el Ti de grado 2 (Ejemplo 3), probablemente se debió a la baja cantidad de plata recubierta sobre él, lo que a su vez puede estar relacionado con la rugosidad de la superficie. La fuerte actividad antimicrobiana del Al probablemente se debió a la gran cantidad de

plata depositada en la superficie en una forma que permitió que se liberara con el tiempo, pero también podría deberse a la deposición de más de una especie.

**Ejemplo 11. Recubrimiento de Ti de grado 5 (Ti-6Al-4V)**

5 Se usó el ejemplo 2, procedimiento 2 de recubrimiento de Ti de grado 5 para asegurar que se pudieran obtener resultados similares para diferentes grados de Ti.

Se realizó UV-Vis como en el ejemplo 5. No se observaron picos característicos del diperiodatoargentato de sodio en el Ti de grado 5 recubierto, lo que confirma que el compuesto de partida no estaba recubierto sobre el metal. Al igual que con el Ti de grado 2, no se observaron picos por encima de 300 nm.

10 Se realizó AAS como en el ejemplo 4. Los cilindros de Ti de grado 5 tenían aproximadamente 5 µg/cm<sup>2</sup> de Ag. Esto fue 5 veces menor que la cantidad recubierta en el Ti de grado 2, probablemente debido a las diferencias en la rugosidad de la superficie, aunque el hecho de que el Ti de grado 5 sea una aleación (6 % Al, 4 % V) también puede haber tenido un impacto.

15 La prueba de CZOI se realizó como en el ejemplo 3. A diferencia del Ti de grado 2, el Ti de grado 5 solo generó actividad bacteriostática durante 1 día. Es probable que esto esté relacionado con el espesor del recubrimiento de plata mucho más bajo.

La XRD se realizó como en el ejemplo 7. Debido al espesor del recubrimiento, no se pudo medir la plata. Este tipo de ensayo se repitió con un recubrimiento más grueso (véase el ejemplo 12) y se detectó Ag<sub>5</sub>I<sub>6</sub>, como fue el caso con Ti de grado 2 en el ejemplo 2.

20 Se realizaron SEM/EDS como en el ejemplo 6. Se detectaron pequeñas escamas así como algunos cristales más grandes en la superficie de la muestra, con Ag, O, I y algo de C colocalizados en las escamas, similar a lo que se observó en el ejemplo 2 para Ti de grado 2. El C puede ser carbono superficial adsorbido.

Se pueden recubrir diferentes grados de Ti usando este procedimiento para generar el mismo compuesto final (Ag<sub>5</sub>I<sub>6</sub>) en la superficie de Ti. Sin embargo, la rugosidad de la superficie y el grado del metal pueden afectar la cantidad de material que se recubre sobre la superficie y, de este modo, su longevidad bacteriostática.

25 **Ejemplo 12. Espesor de recubrimiento variable, ID del compuesto**

Se usó el procedimiento 2 del ejemplo 2 para recubrir 4 metales, con las siguientes variaciones (seleccionadas en base a las concentraciones de plata encontradas en el ejemplo 10 y el ejemplo 4) descritos a continuación:

Probetas de Aluminio

- 1) solución de 5000 ppm, 15 min
- 30 2) solución de 5000 ppm, 30 min
- 3) solución de 5000 ppm, 1h
- 4) solución de 500 ppm, 3 h
- 5) Solución de 1000 ppm, 3 h
- 6) solución de 5000 ppm, 3 h

35 Probetas de acero inoxidable

- 1) solución de 5000 ppm, 3 h
- 2) solución de 5000 ppm, 5 h
- 3) solución de 5000 ppm, 7 h
- 4) solución de 2500 ppm, 3 h
- 40 5) solución de 4500 ppm, 3 h
- 6) solución de 6500 ppm, 3 h

Varillas de aleación de titanio (Ti-6Al-4V - Grado 5) y pasadores de implante de metal de titanio (Grado 2)

- 1) solución de 5000 ppm, 2 h

- 2) solución de 5000 ppm, 4 h
- 3) solución de 5000 ppm, 6 h
- 4) solución de 4000 ppm, 3 h
- 5) solución de 5000 ppm, 3 h
- 5      6) solución de 6000 ppm, 3 h

Se realizó AAS como en el ejemplo 4. Los resultados son los siguientes:

	Procedimiento	Ag/área superficial (ug/cm2)		Procedimiento	Ag/área superficial (ug/cm2)
<b>Acero inoxidable</b>	1	19,40 ± 0,91	<b>Aluminio</b>	1	76,91 ± 4,10
	2	55,69 ± 10,01		2	121,87 ± 10,60
	3	86,53 ± 41,28		3	256,28 ± 13,99
	4	12,69 ± 1,57		4	27,53 ± 7,62
	5	11,12 ± 0,85		5	73,74 ± 4,78
	6	20,22 ± 3,24		6	1216,94 ± 65,54
<b>Ti-6Al-4V</b>	1	4,60 ± 1,27	<b>Metal de titanio</b>	1	2,14 ± 0,34
	2	6,71 ± 1,51		2	5,38 ± 0,72
	3	8,12 ± 1,78		3	8,56 ± 1,61
	4	4,83 ± 0,50		4	2,74 ± 0,13
	5	5,38 ± 0,97		5	3,95 ± 0,94
	6	5,13 ± 0,62		6	3,80 ± 0,94

10 Los resultados de la AAS indicaron que la variación del tiempo de recubrimiento (Procedimientos 1-3) dio como resultado una gran variación en el espesor del recubrimiento, mientras que la variación de la concentración del compuesto de partida no generó diferencias muy significativas en el espesor del recubrimiento, con la excepción de Al, para el cual el procedimiento 6, con la concentración inicial más alta, aumentó sustancialmente el espesor del recubrimiento. Para el Ti de grado 5 (Ti-6Al-4V) fue más difícil generar espesores de recubrimiento sustancialmente diferentes que para el Al y el acero inoxidable. En general, los resultados muestran que procedimientos de recubrimiento similares tendrán impactos similares en los espesores de recubrimiento para ambos grados de Ti.

15 XRD: XRD se realizó como se describe en el ejemplo 7 en cada metal con el recubrimiento más grueso (según se determina mediante las mediciones de AAS). Ag<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> fue la fase predominante que contiene plata detectada en todos los metales recubiertos. Se observó una pequeña cantidad de formación de plata metálica sobre el Al recubierto (en una proporción de plata metálica:Ag<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> de 1:23).

20 Estos resultados indican que Ag<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> puede recubrirse sobre una serie de superficies metálicas diferentes, y que variar el tiempo de recubrimiento es una forma sencilla de variar el espesor del recubrimiento. La variación de la concentración inicial también tiene algún impacto en el espesor del recubrimiento.

**Ejemplo 13. Actividad antibiopelícula**

Se usó el procedimiento 2 del ejemplo 2 para cubrir 4 metales, con las siguientes variaciones (seleccionadas en base al ejemplo 12):

25 Probetas de acero inoxidable

- 1) Solución de 5000 ppm, 3 h (procedimiento 1 del ejemplo 12, codificado A-Bajo)
- 2) Solución de 5000 ppm, 7 h (procedimiento 3 del ejemplo 12, codificado A-Alto) probetas de aluminio
- 3) Solución de 500 ppm, 3 h (procedimiento 4 del ejemplo 12, codificado B-Bajo)
- 4) Solución de 5000 ppm, 1h (procedimiento 3 del ejemplo 12, codificado B-Med)

- 5) Solución de 5000 ppm, 3 h (procedimiento 6 del ejemplo 12, codificado B-Alto) varillas de metal de titanio (grado 2)
- 6) Solución de 5000 ppm, 2 h (procedimiento 1 del ejemplo 12, codificado C-Bajo)
- 7) Solución de 5000 ppm, 4 h (procedimiento 2 del ejemplo 12, codificado C-Med)
- 5 8) Solución de 5000 ppm, 6 h (procedimiento 3 del ejemplo 12, codificado C-Alto) varillas de aleación de titanio (Ti-6Al-4V - Grado 5)
- 9) Solución de 4000 ppm, 3 h (procedimiento 4 del ejemplo 12, codificado D-Med)

**BEST Assay™:**

Procedimiento:

- 10 Las muestras de metal recubiertas y las muestras de control se fijaron en una tapa BEST Assay™ y se desafiaron por la capacidad del recubrimiento de Ag<sub>5</sub>IO<sub>6</sub> para prevenir la formación de biopelículas en las superficies metálicas, así como para matar los microorganismos planctónicos circundantes. Las especies analizadas fueron *S. aureus* (bacteria gram positiva), *P. aeruginosa* (bacteria gram negativa) y *C. albicans* (levadura). Los desafíos se realizaron durante 24 h usando el BEST Assay™ en las siguientes condiciones de prueba:
- 15 Condición de prueba (TC) 1: 30 minutos de remojo previo en suero humano
- Condición de prueba (TC) 2: 30 minutos de remojo en solución salina al 0,9 %
- Condición de prueba (TC) 3: Sin remojo previo

Sumario de resultados:

- 20 A continuación se proporciona una tabla sumario de los valores de reducción logarítmica planctónica promedio que muestra los valores de reducción logarítmica promedio para cada cepa probada cuando el artículo de prueba se comparó con el artículo de control para cada condición de prueba (1, 2 o 3). Un valor de reducción logarítmica promedio mayor o igual a 4 pasa los criterios de aceptación de eficacia. Un valor promedio de reducción logarítmica mayor o igual a 3 es biocida por definición estándar.

	<i>C. albicans</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>S. aureus</i>		
	TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3
<b>A-Alto</b>	0,12	0,48	1,16	5,03	5,90	8,24	4,53	8,33	9,46
<b>A-Bajo</b>	-0,62	0,06	0,86	<b>3,89</b>	8,21	5,81	4,11	7,46	9,46
<b>B-Alto</b>	-0,57	-0,07	0,56	4,42	4,68	9,34	5,67	1,80	2,41

<b>B-Med</b>	-0,91	-0,38	-0,01	6,68	7,93	9,34	6,95	4,36	8,05
<b>B-Bajo</b>	-1,18	-0,25	-0,28	5,19	8,80	9,34	5,79	9,07	9,55
<b>C-Alto</b>	0,22	0,16	0,26	5,26	7,12	8,25	4,81	8,66	9,24
<b>C-Med</b>	0,07	0,23	0,02	4,28	8,28	6,02	5,55	8,66	9,24
<b>C-Bajo</b>	-0,20	0,13	0,10	4,92	6,05	5,56	4,43	8,66	9,24
<b>D-Recu</b>	-0,10	0,31	0,40	4,11	5,53	6,10	<b>3,79</b>	7,21	6,19

- 25 A continuación se proporciona una tabla sumario de los valores de reducción logarítmica promedio de biomasa adherida que muestra los valores de reducción logarítmica promedio para cada cepa probada cuando el artículo de prueba se comparó con el artículo de control para cada condición de prueba (1, 2 o 3). Un valor de reducción logarítmica promedio mayor o igual a 4 pasa los criterios de aceptación de eficacia. Un valor promedio de reducción logarítmica mayor o igual a 3 es biocida por definición estándar.

	<i>C. albicans</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>S. aureus</i>		
	TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3
A-Alto	0,97	1,31	1,16	6,66	6,94	6,82	1,59	3,86	4,67
A-Bajo	-0,07	1,31	1,16	6,66	6,05	6,82	1,70	3,86	4,67
B-Alto	-3,15	-3,32	-1,89	6,11	5,73	6,88	1,26	-0,15	0,83
B-Med	-1,87	-2,25	0,49	6,21	6,71	6,88	1,52	1,72	4,67
B- Bajo	1,60	-0,32	1,38	7,09	6,71	6,88	1,88	4,06	4,67
C-Alto	1,07	2,00	1,92	5,80	6,19	5,96	1,65	4,13	5,54
C-Med	1,07	2,00	1,92	6,68	6,19	5,96	-0,39	4,13	5,54
C- Bajo	1,07	2,00	1,92	6,68	6,19	5,96	-1,13	4,13	5,54
D-Recu	1,73	0,36	0,10	6,57	7,14	6,94	1,56	4,05	5,46

5 A continuación se proporciona una tabla sumario de los valores de reducción logarítmica planctónica promedio que muestra los valores de reducción logarítmica promedio para cada cepa probada cuando el artículo de prueba se comparó con la verificación de inóculo inicial para cada condición de prueba (1, 2 o 3). Un valor de reducción logarítmica promedio mayor o igual a 4 pasa los criterios de aceptación de eficacia. Un valor promedio de reducción logarítmica mayor o igual a 3 es biocida por definición estándar.

<i>C. albicans</i>			<i>P. aeruginosa</i>			<i>S. aureus</i>		
TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3	TC=1	TC=2	TC=3

A-Alto	0,00	-0,65	-0,48	1,28	1,94	3,82	1,79	5,11	5,78
A-Bajo	-0,73	-1,08	-0,79	0,13	3,85	1,79	1,37	4,44	5,78
B-Alto	-1,95	-1,88	-1,29	0,46	1,28	4,80	2,73	-0,89	-0,77
B-Med	-2,30	-2,19	-1,86	2,52	4,13	4,80	3,81	1,46	4,48
B- Bajo	-2,56	-2,07	-2,13	1,23	4,80	4,80	2,85	5,78	5,78
C-Alto	-1,10	-1,74	-1,25	1,27	2,92	4,04	2,04	5,78	5,78
C-Med	-1,25	-1,67	-1,49	0,28	3,88	2,21	2,78	5,78	5,78
C- Bajo	-1,51	-1,77	-1,40	0,92	2,05	1,75	1,65	5,78	5,78
D-Recu	-0,97	-1,19	-1,23	0,17	1,97	2,16	1,09	4,05	3,16

Discusión/Conclusiones/Implicaciones:



Todos las probetas de prueba funcionaron bien contra *P. aeruginosa* y *S. aureus* (tanto para las mediciones de biomasa planctónica como adherida), pero no funcionaron tan bien contra *C. albicans* (solo las reducciones logarítmicas de biomasa adherida en comparación con el inóculo control mostró actividad biocida).

5 En general, diferentes concentraciones de recubrimiento dentro de un grupo de prueba se comportaron igualmente bien. La única excepción consistente a esto fue que B-Bajo (Aluminio con  $\sim 28 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Ag) tendía a funcionar mejor que B-Med ( $\sim 256 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ ) o B-Alto ( $\sim 1217 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Ag), y a veces, B-Med también se desempeñó mejor que B-Alto. Para B-Med y B-Alto, había "agujeros" visuales que parecían no estar recubiertos. Es posible que cuando el recubrimiento se vuelve tan grueso, los cristales crecen juntos y se desprenden en trozos (es decir, no se adhieren a la superficie tan bien como lo hacen con espesores de recubrimiento más bajos). Los "agujeros" en el recubrimiento podrían proporcionar superficies a las que se adhieran las bacterias. Hubo algunos casos en los que C-Alto (titanio con  $\sim 8,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Ag) se desempeñó mejor que C-Bajo ( $\sim 2 \mu\text{g}/\text{cm}^2$  de Ag). Esto puede indicar que el espesor del recubrimiento usando el procedimiento 1 de Ti es un poco bajo (fue el recubrimiento más delgado usado en este estudio).

15 En general, los diferentes metales recubiertos también tuvieron una actividad similar, con la excepción de que para *S. aureus* y *C. albicans*, el grupo B (aluminio) tendió a comportarse peor que los otros grupos de prueba, mientras que para *P. aeruginosa*, el grupo B tendió a funcionar mejor que los otros grupos de prueba. Dado que *P. aeruginosa* es la más sensible a la plata, estos resultados pueden explicarse por el hecho de que, aunque el contenido de plata es el más alto en los recubrimientos del grupo B, se formó algo de plata metálica en estos recubrimientos (véase el ejemplo 12), lo que tienen una actividad menor que las formas iónicas de plata, particularmente contra organismos más resistentes a la plata tales como *S. aureus* y *C. albicans*. Para estos organismos, el grupo A (acero inoxidable, particularmente A-Alto) tendió a funcionar mejor. Este grupo tuvo el segundo contenido de plata más alto en comparación con las probetas de aluminio, con solo  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$  detectado, lo que probablemente explica la mayor actividad de este grupo.

25 En general, el uso de remojos previos en suero humano o solución salina no obstaculizó en gran medida la actividad del compuesto de plata en relación con el ensayo sin remojo. Cuando hubo diferencias significativas (particularmente para *S. aureus*), TC 1 funcionó peor que las otras condiciones de prueba, como era de esperar, ya que las proteínas y otros componentes del suero humano tienden a unirse a la plata.

30 En general, los cuatro tipos de metal recubiertos con  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$  fueron capaces de prevenir la formación de biopelículas y matar los microorganismos planctónicos circundantes de manera consistente para *S. aureus* y *P. aeruginosa* y no se vieron obstaculizados sustancialmente por remojo previo con NaCl. El remojo previo con suero humano tuvo algún impacto negativo en la actividad, particularmente contra *S. aureus*, que tiene una mayor resistencia a la plata, pero esto no fue consistente.

#### Ejemplo 14. Aislamiento de polvo de $\text{Ag}_5\text{IO}_6$

##### • Procedimientos de aislamiento probados:

35 1) Se preparó una solución concentrada de diperiodatoargentato de sodio (5000 ppm) y se colocó en un autoclave usando un ciclo líquido (similar al ejemplo 2, procedimiento 3).

2) También se sometió a autoclave una solución concentrada de diperiodatoargentato de potasio (tal como se preparó) (similar al ejemplo 2, procedimiento 3).

40 3) Se preparó una solución concentrada de diperiodatoargentato de sodio (5000 ppm) y se colocó sin sellar en un horno a  $80^\circ\text{C}$  (similar al ejemplo 2, procedimiento 2) y se dejó allí hasta que la mayor parte de la solución hubo reaccionado - 96 h.

4) Una solución concentrada de diperiodatoargentato de potasio (tal como se preparó) también se colocó sin sellar en un horno a  $80^\circ\text{C}$  (similar al ejemplo 2, procedimiento 2) y se dejó allí hasta que reaccionó la mayor parte de la solución - 96 h.

45 El material sólido generado por cada uno de los procedimientos anteriores (polvo marrón/negro) se filtró y se secó al aire en la oscuridad.

XRD: XRD se realizó de manera similar al ejemplo 7 para cada polvo aislado. Todas las muestras recolectadas eran bastante puras, virtualmente 100 % de  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$ . Sin embargo, había un rastro de impureza no identificada en las muestras preparadas a partir del diperiodatoargentato de potasio, mientras que no se identificaron fases de impurezas cuando se usó el diperiodatoargentato de sodio como compuesto de partida.

55 El  $\text{Ag}_5\text{IO}_6$  se puede sintetizar en forma de polvo mediante cualquiera de los procedimientos descritos anteriormente (y, de este modo, se puede usar en cualquier aplicación donde un polvo de plata antimicrobiano podría ser valioso), pero el procedimiento más simple y eficaz parece ser hacer una solución concentrada de diperiodatoargentato de sodio y someterlo a autoclave en un ciclo líquido, ya que este era el procedimiento más corto y generaba la muestra más pura.

Aunque la invención se ha descrito con cierto detalle a modo de ilustración y ejemplo, se debe entender que la invención es susceptible de diversas modificaciones y formas alternativas, y no está restringida a las realizaciones específicas expuestas en los ejemplos.

**REIVINDICACIONES**

1. Un procedimiento de tratamiento de un contaminante microbiano, exclusivo del uso humano o animal in vivo, que comprende poner en contacto un microbio con uno o más productos de reacción derivados de un yodato de plata o un peryodato de plata en el que el producto de reacción es  $Ag_5IO_6$ .
- 5 2. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el contaminante microbiano es una biopelícula.
3. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el (los) producto (s) de reacción están en forma de recubrimiento, polvo, gel, pulverización, solución de inmersión o lubricante.
4. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que tratar un contaminante microbiano comprende incrementar una característica antimicrobiana de un artículo.
- 10 5. El procedimiento de la reivindicación 1, en el que el  $Ag_5IO_6$  está formado por las etapas de:
  - calentar un diperiodatoargentato de sodio (III) o un diperiodatoargentato de potasio (III) en solución acuosa; y permitir que se forme el  $Ag_5IO_6$ .
6. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el calentamiento incluye con o sin presión elevada.
7. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que el calentamiento incluye calentar hasta aproximadamente 150 °C.
- 15 8. El procedimiento de la reivindicación 5, en el que la etapa de permitir que se forme el  $Ag_5IO_6$  se realiza en presencia de un sustrato metálico, recubriendo así el sustrato metálico con uno o más productos de reacción que comprenden un peryodato de plata (VII).
9. El procedimiento de la reivindicación 8, en el que el sustrato metálico comprende un metal o una aleación de metal seleccionada del grupo que consiste en titanio, aleaciones que contienen titanio, titanio (grado 2), titanio (grado 5), aluminio, acero inoxidable, acero dulce y cobre.
- 20 10. Un artículo de fabricación, comprendiendo dicho artículo un compuesto o compuestos antimicrobianos que comprenden uno o más productos de reacción derivados de un yodato de plata o un peryodato de plata en el que el producto de reacción es  $Ag_5IO_6$ .
11. El artículo de la reivindicación 10, en el que el artículo comprende un metal o una aleación de metal.
- 25 12. El artículo de la reivindicación 11, en el que el metal o aleación metálica se selecciona del grupo que consiste en titanio, aleaciones que contienen titanio, titanio (grado 2), titanio (grado 5), aluminio, acero inoxidable, acero dulce y cobre.
13. El artículo de la reivindicación 10, en el que el producto de reacción es un recubrimiento.
14. El artículo de la reivindicación 10, en el que dicho artículo es un apósito para heridas.