



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



① Número de publicación: **2 347 034**

② Número de solicitud: 200930080

⑤ Int. Cl.:
B01J 13/00 (2006.01)

B22F 1/00 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

⑫

PATENTE DE INVENCION

B1

⑫ Fecha de presentación: **21.04.2009**

⑬ Fecha de publicación de la solicitud: **22.10.2010**

Fecha de la concesión: **29.08.2011**

⑭ Fecha de anuncio de la concesión: **08.09.2011**

⑮ Fecha de publicación del folleto de la patente:
08.09.2011

⑰ Titular/es: **Centro de Investigación Biomédica en Red en Bioingeniería, Biomateriales y Nanomedicina**
c/ María de Luna, 11 - Módulo 3
50018 Zaragoza, ES
Universitat de Barcelona

⑱ Inventor/es: **García Güell, Aleix;**
Sanz Carrasco, Fausto;
Gutiérrez González, José María y
González Azón, María del Carmen

⑲ Agente: **Ponti Sales, Adelaida**

⑳ Título: **Procedimiento para la obtención de nanopartículas metálicas.**

㉑ Resumen:

Procedimiento para la obtención de nanopartículas metálicas.

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nanopartículas de un metal seleccionado del grupo que consiste en Ag, Pt, Pd y Au que comprende las etapas de: a) preparación de una solución acuosa de una sal metálica y una solución madre acuosa de sal de citrato, respectivamente; b) preparación de una solución acuosa de sal de ditionito tomando como disolvente parte de la solución madre acuosa de sal de citrato obtenida en la etapa a); c) calentamiento de parte de la solución madre acuosa de sal de citrato a una temperatura entre 40 y 70°C; d) mezcla de la solución de la sal metálica de la etapa a) con la solución de la etapa c) una vez alcanzada dicha temperatura de la etapa c); e) mezcla de la solución de ditionito preparada en la etapa b) con la solución obtenida en la etapa d); en el que la relación ditionito:metal se encuentra entre $0,03 \cdot n$ y $2 \cdot n$, donde n es el estado de oxidación del metal de la sal metálica utilizada.

ES 2 347 034 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

DESCRIPCIÓN

Procedimiento para la obtención de nanopartículas metálicas.

5 **Campo de la invención**

La presente invención se refiere a la síntesis de nanopartículas metálicas.

Antecedentes de la invención

10

A pesar que la primera síntesis bien documentada de nanopartículas data del año 1856, el auge de la nanotecnología ha hecho que el número de publicaciones relacionadas con este tema sea muy elevado, principalmente en estos últimos años. De ahí que consideramos adecuado separar los antecedentes de esta invención en dos grupos: la síntesis propiamente dicha de nanopartículas o partículas de dimensiones nanométricas, y la síntesis con control de las dimensiones de las partículas.

15

Nos centraremos en enumerar los métodos químicos de síntesis de nanopartículas metálicas, por su similitud respecto al de la invención. Estos procesos se basan en la reducción química de una sal metálica en solución, dando lugar a precipitados de metal. Gracias a la presencia de sustancias estabilizadoras, se consigue que estos precipitados no lleguen a alcanzar tamaños críticos que conlleven a la sedimentación de estos precipitados en la base del reactor. En resumen, la mayoría de los procesos químicos de obtención de nanopartículas comparten la presencia de tres tipos de reactivos: la sal metálica, el agente reductor, y el agente estabilizador de la suspensión.

20

La síntesis de nanopartículas más extendida es la síntesis de nanopartículas de oro por el método del citrato (J. Turkevich, P. C. Stevenson, J. Hiller, *Discuss. Faraday Soc* 11, 55-57 (1951)). Una solución acuosa de una sal de oro y de citrato de sodio a temperaturas próximas a la ebullición da lugar a la reducción de ésta sal de oro a nanopartículas de oro. La particularidad de esta síntesis es que el citrato actúa como agente reductor, y a la vez, como agente estabilizador de la dispersión coloidal, por lo que el procedimiento se ve simplificado significativamente. Sin embargo, la calidad de las nanopartículas obtenidas es limitada, sobretudo en relación a su dispersión de tamaño (en una misma síntesis se pueden obtener nanopartículas de oro entre 10 y 30 nm).

25

Para mejorar la dispersión de tamaño final de nanopartícula, se han desarrollado otros procedimientos de síntesis, sobretudo cambiando el tipo de reactivos, tanto reductores como estabilizadores, así como el disolvente. Reductores potentes como el borohidruro de sodio son usados ampliamente, dando lugar a nanopartículas de tamaño reducido, inferior a los 5 nm y con una dispersión de 1-2 nm (M. Brust, J. Fink, D. Bethell, D. J. Schiffrin, C. Kiely, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1655-1656 (1995)). Alternativas al uso del citrato como estabilizador son las moléculas tipo tiol, con gran atracción por metales nobles, como el oro o el paladio, que evitan tanto la agregación como el crecimiento de las nanopartículas. En algunos casos, el uso de estas moléculas implica trabajar en medios no acuosos o en forma de micelas ((M. Brust, M. Walker, D. Bethell, D. J. Schiffrin, R. Whyman, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 801-802 (1994), ya que las sales metálicas son solubles únicamente en agua, y los tioles son solubles únicamente en fases orgánicas. Lógicamente estas síntesis implican una complejidad en la preparación de las nanopartículas así como en el uso final de éstas (filtración, purificación, etc). Otros tipos de reductores también han sido utilizados en algunas ocasiones, como la hidrazina, el ditionito, etc, pero sus resultados no son tan buenos como en el caso del citrato o el borohidruro.

35

Los métodos enumerados hasta ahora son procesos genéricos de síntesis de nanopartículas metálicas sin ningún tipo de control sobre el tamaño final de la nanopartícula, siendo éste determinado por el tipo de reactivos y el proceso de síntesis. Cada método da un tamaño más o menos reproducible, pero imposible de modificar, ya que depende de propiedades intrínsecas del método.

40

La necesidad de sintetizar nanopartículas con un tamaño específico ha obligado el desarrollo de nuevas estrategias. La más conocida es el crecimiento sucesivo de semillas, donde, partiendo de nanopartículas de tamaño muy pequeño, del orden de 2-5 nm, se hacen crecer hasta alcanzar el tamaño deseado añadiendo nuevas concentraciones de sal metálica al reactor (N. R. Jana, L. Gearheart, C. J. Murphy, *Chemistry of Materials* 13, 2313-2322 (2001)). Las desventajas de este método son sus múltiples etapas de crecimiento, y la necesidad de analizar al final de cada una de las etapas el tamaño de la partícula, para evaluar las condiciones de la siguiente etapa de crecimiento, ya que el tamaño final de la partícula depende del número inicial de núcleos usados, un dato indeterminado. Habitualmente en este método las nanopartículas iniciales se sintetizan con borohidruro de sodio, y las etapas de crecimiento con ácido ascórbico y la correspondiente sal metálica.

45

Recientemente se ha descubierto el efecto que el pH tiene sobre el modelo de crecimiento de las nanopartículas en el método del citrato (Xiaohui Ji, Xiangning Song, Jun Li, Yubai Bal, Wensheng Yang, and Xiaogang Peng, *J. Am. Chem Soc* 129,-13948 (2007)). Variando el pH es posible obtener nanopartículas de diferente tamaño, si bien la calidad que se obtiene depende fuertemente del modelo de crecimiento y, por lo tanto, no es la misma para todos los tamaños obtenidos.

50

Métodos más complejos, y por lo tanto más orientado a la investigación científica que no industrial, son métodos en los que se usan moléculas que encapsulan las nanopartículas e impiden un posterior crecimiento, viéndose su tamaño

ES 2 347 034 B1

determinado por el tipo de molécula que la recubre. Este tipo de moléculas pueden ser desde tioles a dendrímeros orgánicos, siendo muy a menudo necesario el uso de disolventes orgánicos.

5 Ninguno de estos procedimientos o documentos da a conocer un procedimiento que permita la obtención de nanopartículas de un metal seleccionado del grupo que consiste en Ag, Pt, Pd y Au de tamaño deseado, de una manera sencilla, en una sola etapa, y con la utilización de, a parte de las sales metálicas que proporcionan el metal deseado, reactivos que están fácilmente disponibles en el mercado, son inocuos para el medio ambiente y no producen la presencia de gases potencialmente explosivos (gas H₂ en la utilización de NaBH₄, en métodos anteriores). Dicho procedimiento se desarrolla en solución acuosa (con las ventajas que esto conlleva), en condiciones de temperatura
10 suaves con un gasto energético bajo y sin necesidad de un control temporal de la reacción, es decir, no es necesario un control periódico de la reacción mediante la toma de muestras.

Los presentes inventores han observado sorprendentemente que se pueden obtener dichas nanopartículas metálicas utilizando dos compuestos potencialmente reductores (citrato y ditionito) en condiciones no previsibles según el estado
15 de la técnica. El control en la concentración del ditionito permite obtener nanopartículas metálicas muy esféricas con un tamaño de partícula y una dispersión perfectamente previsibles. Adicionalmente, la dispersión obtenida es muy baja.

Mediante este procedimiento se obtienen resultados muy reproducibles y unas soluciones coloidales de nanopartículas metálicas estables, como mínimo, durante 2 meses. Estos parámetros son muy importantes de cara a una
20 posterior comercialización del producto apto para aplicaciones en biotecnología al ser soluciones acuosas y estar estabilizadas por ligandos lábiles que son fácilmente intercambiables por moléculas con funcionalidades específicas para una aplicación correspondiente, por ejemplo, como marcadores biológicos o terapias contra el cáncer o el Alzheimer.

25

Descripción resumida de la invención

Un objetivo de la presente invención es proporcionar un procedimiento para la obtención de nanopartículas de un metal seleccionado del grupo que consiste en Ag, Pt, Pd y Au que comprende las etapas de:
30

- a) preparación de una solución acuosa de una sal metálica y una solución madre acuosa de sal de citrato, respectivamente;
- 35 b) preparación de una solución acuosa de sal de ditionito tomando como disolvente parte de la solución madre acuosa de sal de citrato obtenida en la etapa a);
- c) calentamiento de parte de la solución madre acuosa de sal de citrato a una temperatura entre 40 y 70°C;
- 40 d) mezcla de la solución de la sal metálica de la etapa a) con la solución de la etapa c) una vez alcanzada dicha temperatura de la etapa c);
- e) mezcla de la solución de ditionito preparada en la etapa b) con la solución obtenida en la etapa d);

45 en el que la relación ditionito:metal se encuentra entre 0,03*n y 2*n, donde n es el estado de oxidación del metal de la sal metálica utilizada.

Dicho procedimiento permite obtener nanopartículas con un control elevado del tamaño de partícula, una distribución estrecha del tamaño (dispersidad baja) y una solución coloidal estable con el tiempo.

50

En particular, dicho metal es oro.

Descripción de las figuras

55

La figura 1 muestra imágenes obtenidas por TEM de diferentes muestras en las que se ha utilizado una concentración de ditionito de sodio entre 0,015 mM y 0,9 mM.

60 La figura 2a) muestra una serie de histogramas correspondientes a los experimentos a las diferentes concentraciones de ditionito de sodio (entre 0,015 mM y 0,9 mM) donde se muestra un control del tamaño final de partícula y una polidispersidad uniforme (inferior o igual a 3 nm). La figura 2b) es un gráfico que representa el tamaño de partícula frente a la concentración de ditionito (en escala logarítmica).

65 La figura 3 muestra imágenes comparativas obtenidas por TEM y en forma de histogramas del experimento a una concentración determinada de ditionito a t = 0 (figura 3a) y a t = 2 meses (figura 3b) para demostrar la estabilidad de las nanopartículas.

Descripción detallada de la invención

La presente invención se refiere a un procedimiento para la obtención de nanopartículas de un metal seleccionado del grupo que consiste en Ag, Pt, Pd y Au, que comprende las etapas de:

- a) preparación de una solución acuosa de una sal metálica y una solución madre acuosa de sal de citrato, respectivamente;
- b) preparación de una solución acuosa de sal de ditionito tomando como disolvente parte de la solución madre acuosa de sal de citrato obtenida en la etapa a);
- c) calentamiento de parte de la solución madre acuosa de sal de citrato a una temperatura entre 40 y 70°C;
- d) mezcla de la solución de la sal metálica de la etapa a) con la solución de la etapa c) una vez alcanzada dicha temperatura de la etapa c);
- e) mezcla de la solución de ditionito preparada en la etapa b) con la solución obtenida en la etapa d);

en el que la relación ditionito:metal se encuentra entre $0,03 \cdot n$ y $2 \cdot n$, donde n es el estado de oxidación del metal de la sal metálica utilizada.

Tal como será evidente para un experto en la materia, este procedimiento debe realizarse en un reactor que no contenga piezas metálicas para evitar reacciones secundarias con la sal metálica.

La sal de citrato que se prepara en la etapa a) puede ser cualquiera de las sales de citrato disponibles comercialmente, pero preferiblemente se utiliza citrato de sodio por su disponibilidad y su uso ya conocido en la síntesis de nanopartículas.

Por otro lado, se prefiere que la sal de ditionito que se prepara en la etapa b) tenga el mismo contraión que la sal de citrato, preferiblemente dicho contraión es sodio. De esta manera se pretende evitar la presencia de múltiples iones en la reacción.

En una realización preferida de la presente invención, el calentamiento de la etapa c) se realiza a una T que se encuentra preferiblemente entre 50 y 70°C, más preferiblemente entre 50 y 60°C, lo más preferible aproximadamente 50°C, consiguiendo de este modo un rendimiento óptimo con un gasto energético bajo.

Los presentes inventores han descubierto sorprendentemente que el intervalo de 40-70°C es óptimo para el procedimiento de la presente invención ya que en este intervalo se consigue que el citrato sea capaz de reducir la sal metálica permitiendo separar así los procesos de nucleación y crecimiento. En los métodos descritos en el apartado de antecedentes, el citrato sólo era capaz de reducir a temperaturas próximas a la ebullición del agua (90-100°C) y por debajo de esta temperatura sólo actuaba como un estabilizador.

En otra realización preferida de la presente invención, las concentraciones de la sal de citrato y la sal metálica son preferiblemente inferiores a 0,1 M, ya que si las concentraciones son bajas (presencia de pocos iones) se favorecerá la estabilidad de las soluciones con nanopartículas.

Las cantidades de ditionito de sodio vendrán limitadas por las proporciones con la cantidad de metal. En general, cuanto más concentrada sea la solución de ditionito de sodio, se consumirá más sal metálica en la nucleación, más cantidad de núcleos metálicos estarán presentes en la solución y más pequeñas serán las nanopartículas sintetizadas.

Realización más preferida de la invención: obtención de nanopartículas de oro

El procedimiento de la presente invención es particularmente útil para la obtención de nanopartículas de oro.

En este caso, la sal metálica que se prepara inicialmente en la etapa a) es una sal de Au (III), preferiblemente HAuCl_4 o AuCl_3 o una combinación de ambas.

En una realización particular, para obtener un rendimiento óptimo, las concentraciones de las sales de citrato y de Au (III) se preparan de tal manera que en el momento de la reacción la proporción citrato:Au es superior a 1, preferiblemente entre 5 y 30, más preferiblemente entre 15 y 25, siendo lo más preferible aproximadamente 20.

En este caso preferido de utilización de una sal de oro (III), las nanopartículas que se obtienen tienen un tamaño de partícula entre 2 y 30 nm con una dispersión del diámetro de las nanopartículas igual o inferior a 3 nm, preferiblemente igual o inferior a 2 nm.

Los siguientes ejemplos específicos se proporcionan para ilustrar de manera adicional la invención y diversas realizaciones preferidas sin pretender limitar el alcance de la presente invención.

ES 2 347 034 B1

Ejemplos

Preparación de la solución acuosa de citrato sódico

5 En cada experimento se utilizó una solución de citrato de sodio recién preparada. Se disolvieron 0,450 g de citrato de sodio en 500 mL de agua MilliQ hasta una concentración de 3 mM y pH = 8,3. Esta solución se utilizó en el reactor como medio de reacción y como disolvente para la preparación de la solución de ditionito de sodio.

Preparación de la solución acuosa de sal de oro (III)

10 La solución acuosa de la sal de oro (III) se preparó a partir de HAuCl_4 y se guardó en la nevera a 4°C lejos de la luz. Para todos los experimentos se utilizó una solución madre HAuCl_4 30 mM.

Preparación de la solución acuosa de ditionito de sodio

15 La solución de ditionito de sodio se preparó justo antes de iniciar el experimento, es decir, con el reactor ya a la temperatura deseada, para minimizar la posible descomposición. La solución se preparó disolviendo la cantidad necesaria de la sal de ditionito de sodio en 50 mL de la solución de citrato de sodio 3 mM preparada con anterioridad. Se prepararon 6 soluciones con una concentración que variaba entre 90 mM y 1,5 mM a utilizar 1 ó 2 minutos después de su preparación.

Procedimiento de preparación de las nanopartículas

25 En un matraz de fondo redondo situado sobre un agitador se colocaron 50 mL de la solución de citrato de sodio. Se calentó la solución a 50°C. Una vez alcanzada esta temperatura, se añadieron al reactor 250 μL de la solución acuosa de sal de Au (III) para evitar cualquier reacción del oro incontrolada mientras el reactor se calienta. Se deja mezclar durante 1 minuto para asegurar su homogeneidad. A continuación, se añadieron 500 μL de la solución acuosa de ditionito de sodio al reactor. Dado que se desea que este reactivo produzca una nucleación brusca, su adición se realizó de la manera más rápida posible y directamente a la solución de reacción. Para facilitar esta adición rápida y mejorar la precisión en las mediciones del volumen, todos los volúmenes mencionados se midieron y añadieron con una micropipeta.

30 En la Tabla 1 se representan el tamaño de partícula obtenido para las diferentes concentraciones de ditionito de sodio utilizadas manteniendo constantes la concentración de citrato y oro (III).

TABLA 1

Concentraciones y proporciones de los componentes

Concentración de ditionito de sodio (mM)	Diámetro de nanopartícula (nm)	Dispersión (nm)	Relación concentración de ditionito vs concentración de Au(III)	Figura
0,015	23,8	2,39	0,1	1a
0,0375	20,5	2,67	0,25	1b
0,075	15,8	2,22	0,5	1c
0,15	13,16	2,01	1	1d
0,30	5,87	2,95	2	1e
0,9	2,98	1,05	6	1f

60 - La concentración de citrato de sodio se fijó en 3 mM y la de cloruro de oro (III) en 0,15 mM

65 Es importante determinar el punto final de la reacción, es decir, el consumo total del reactivo limitante, la sal de oro (III). Obviamente este punto final de la reacción depende directamente de la concentración de la solución de ditionito de sodio añadida. Para los experimentos en los que se utilizó concentraciones bajas de este nuevo agente reductor, la cantidad de oro restante utilizado para el crecimiento es mayor y consecuentemente la reacción necesita más tiempo

para completarse. Se estimó un tiempo final fijo de 4 horas como punto final de todos los experimentos aunque en algunos casos incluso con 2 horas ya era suficiente. Gracias a la temperatura de trabajo relativamente suave, un exceso en el tiempo de reacción no es perjudicial para las nanopartículas obtenidas.

5 *Caracterización de las nanopartículas obtenidas*

Las nanopartículas obtenidas se caracterizaron mediante la técnica de Microscopía Electrónica de Transmisión (TEM o MET). Esta técnica es especialmente adecuada para determinar la forma, tamaño y polidispersidad de las nanopartículas con una única muestra.

10

Para preparar la muestra se colocó una gota de la suspensión coloidal que contenía las nanopartículas sobre una rejilla especial de cobre de TEM. Estas rejillas están recubiertas por una capa orgánica extremadamente delgada que sustenta las nanopartículas y permite su observación mediante la transmisión de electrones a través de la nanopartícula y la capa delgada. Debido a la mayor electrodensidad del oro con respecto a la capa orgánica, las nanopartículas se pueden observar claramente y caracterizarse.

15

Las nanopartículas obtenidas muestran una morfología generalmente esférica, además de una monodispersión en el tamaño y la forma. Además, mediante esta síntesis se consigue una presencia muy baja de agregados y las nanopartículas se encuentran principalmente aisladas. Estos resultados se atribuyen a la acción de la concentración de citrato de sodio en exceso, lo cual proporciona una estabilidad elevada de la dispersión coloidal de nanopartículas de oro a pesar de que parte de este reactivo se utiliza en la etapa del crecimiento.

20

En la figura 1 se muestran las imágenes de TEM de las nanopartículas obtenidas tal como se ha descrito anteriormente. En primer lugar, se observa claramente que en todos los casos la forma de la nanopartícula se mantiene constante, es decir básicamente esférica, y sólo se observa un ligero incremento de las agregaciones a concentraciones más elevadas de ditionito de sodio, es decir, cuando coexisten un mayor número de nanopartículas. Todas las imágenes mostradas se encuentran a la misma escala, para facilitar su comparación, excepto la figura 1f, que requiere una mayor ampliación. La figura 1a corresponde a la muestra de menor concentración de ditionito (por tanto las nanopartículas más grandes) y la figura 1f corresponde a la muestra con mayor concentración de ditionito, y por lo tanto, las nanopartículas más pequeñas.

25

30

En la figura 2a) se representan los histogramas correspondientes a cada una de las muestras utilizadas para la figura 1 (véase también la tabla 1 anterior), donde se representan el número de partículas para cada tamaño. De este modo, es más fácil realizar la lectura del tamaño promedio y el grado de polidispersión de las nanopartículas presentes. Se puede observar una polidispersidad baja uniforme inferior o igual a 3 nm, lo cual indica un alta reproducibilidad en la etapa de nucleación que corresponde a la reacción con ditionito de sodio y la sal de oro. Tal como se esperaba al aumentar la concentración de ditionito se reducía el tamaño de partícula, demostrando así que es posible seleccionar el tamaño final de las nanopartículas mediante la concentración de ditionito añadido. Al saber la concentración exacta de ditionito, y manteniendo constante la sal metálica (oro en este caso), se puede calcular el metal restante que no reacciona en la etapa de nucleación y, por tanto, que se consume en la etapa de crecimiento. La figura 2b) representa la relación observada entre la concentración de ditionito y el tamaño de partícula (a escala logarítmica).

35

40

Se repitieron los experimentos varias veces para determinar el grado de reproducibilidad de las nanopartículas sintetizadas y se observó que era de alrededor del 90%. Además, la distribución de tamaño también es sorprendentemente reproducible. Dado que este parámetro está estrechamente relacionado con la nucleación tal como se ha explicado anteriormente, se puede asumir que el uso del ditionito como reductor es la mejor elección y las posibles reacciones secundarias o subproductos de este reactivo son negligibles.

45

Pruebas de estabilidad

50

Dado que las nanopartículas obtenidas mediante el procedimiento de la presente invención pueden ser objeto de uso industrial, es necesario que estas nanopartículas presenten cierta estabilidad.

Se mantuvieron todas las muestras a 4°C y sin contacto con la luz para aumentar su estabilidad con el tiempo. Durante más de dos meses en estas condiciones no apareció ningún precipitado en el fondo del matraz, siendo por tanto estable frente a la agregación (la manera más habitual de inestabilidad). El exceso de citrato de sodio que se utiliza en la presente invención ayuda a esta estabilidad elevada.

55

Al cabo de dos meses se realizaron observaciones tanto visuales, por espectro de absorción UV-visible y TEM sin observar cambios en el tamaño o la forma de las nanopartículas, ni agregación. Véase la figura 3 (las concentraciones corresponden a las de la figura 1d).

60

65

ES 2 347 034 B1

REIVINDICACIONES

5 1. Procedimiento para la obtención de nanopartículas de metal seleccionado del grupo que consiste en Ag, Pt, Pd y Au, que comprende las etapas de:

- 10 a) preparación de una solución acuosa de una sal metálica y una solución madre acuosa de sal de citrato, respectivamente;
- 15 b) preparación de una solución acuosa de sal de ditionito tomando como disolvente parte de la solución madre acuosa de sal de citrato obtenida en la etapa a);
- c) calentamiento de parte de la solución madre acuosa de sal de citrato a una temperatura entre 40 y 70°C;
- d) mezcla de la solución de la sal metálica de la etapa a) con la solución de la etapa c) una vez alcanzada dicha temperatura de la etapa c);
- e) mezcla de la solución de ditionito preparada en la etapa b) con la solución obtenida en la etapa d);

20 en el que la relación ditionito:metal se encuentra entre $0,03 \cdot n$ y $2 \cdot n$, donde n es el estado de oxidación del metal de la sal metálica utilizada.

25 2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que dicha sal de citrato es citrato sódico.

3 3. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 ó 2, en el que dicha sal de ditionito tiene el mismo contraión que la sal de citrato, preferiblemente dicho contraión es sodio.

30 4. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que la T de la etapa c) se encuentra preferiblemente entre 50 y 70°C, más preferiblemente entre 50 y 60°C, lo más preferible aproximadamente 50°C.

5 5. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las concentraciones de la sal de citrato y la sal metálica son preferiblemente inferiores a 0,1 M.

35 6. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que dicho metal es Au y la sal metálica es una sal de Au (III), preferiblemente HAuCl_4 o AuCl_3 o una combinación de ambas.

40 7. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que las proporciones citrato:Au es superior a 1, preferiblemente entre 5 y 30, más preferiblemente entre 15 y 25, siendo lo más preferible aproximadamente 20.

8. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que si el metal es oro la dispersión del diámetro de las nanopartículas es igual o inferior a 3 nm, preferiblemente igual o inferior a 2.

45 9. Procedimiento, según cualquiera de las reivindicaciones anteriores, en el que si el metal es oro las nanopartículas tienen un tamaño de partícula entre 2 y 30 nm.

50

55

60

65

FIGURA 1

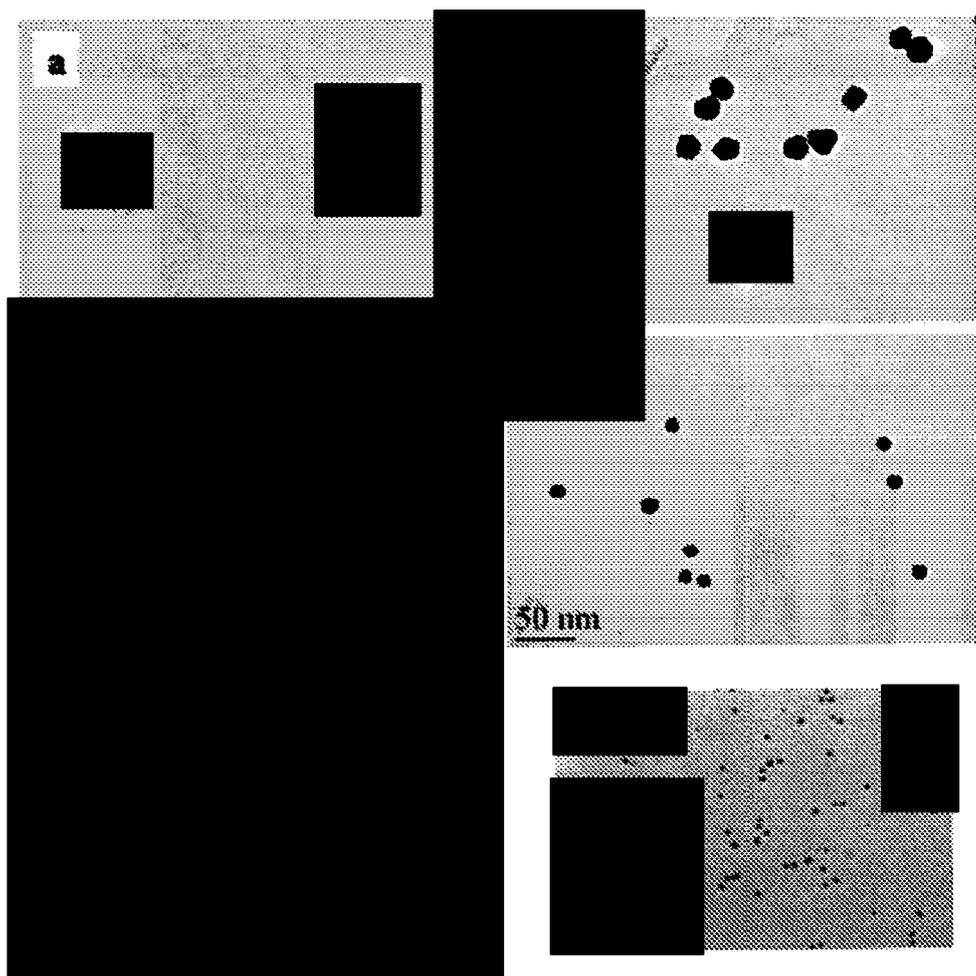


FIGURA 2a)

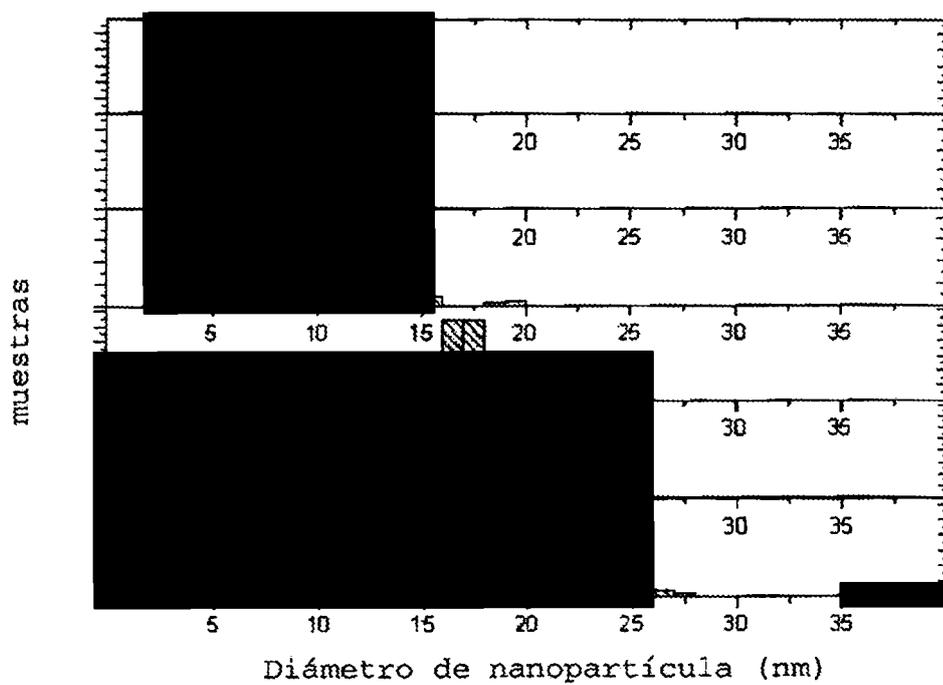


FIGURA 2b)

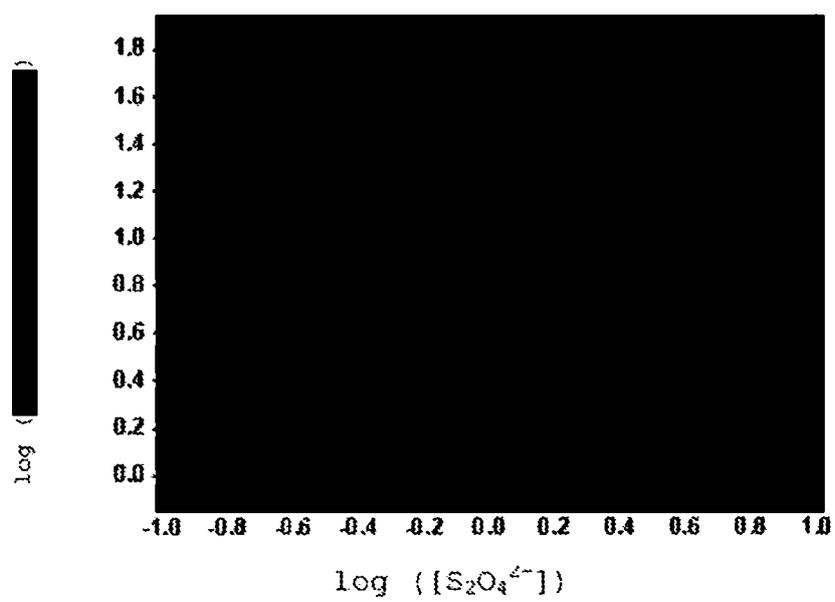
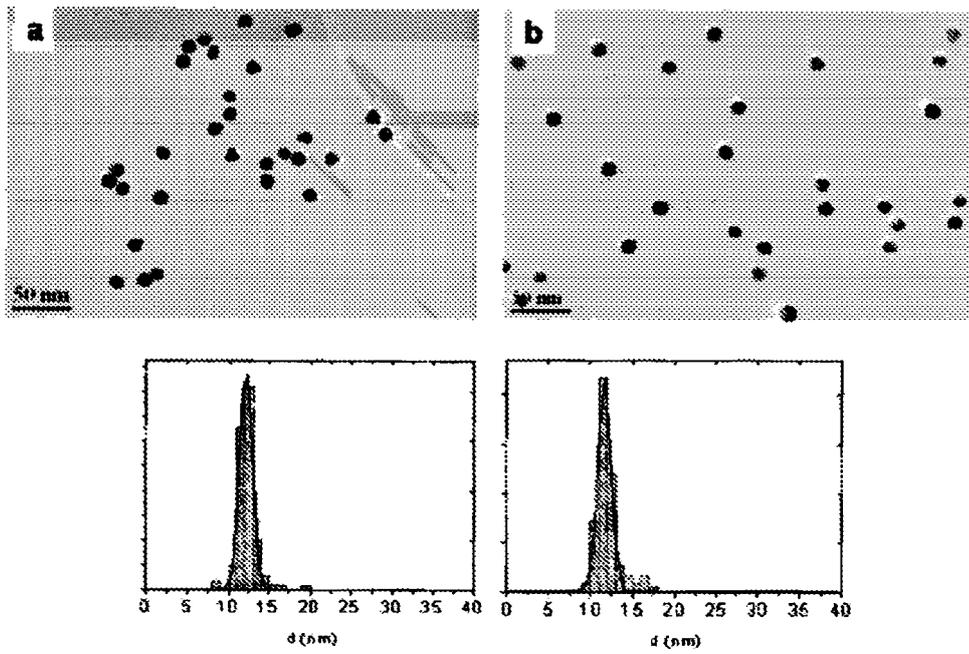


FIGURA 3





OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

① ES 2 347 034

② Nº de solicitud: 200930080

③ Fecha de presentación de la solicitud: 21.04.2009

④ Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤ Int. Cl.: Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	⑥ Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	PATUNGWASA, W. ET AL. "pH tunable morphology of the gold nanoparticles produced by citrate reduction" Materials Chemistry and Physics 15-03-2008 Vol.108 páginas 45-54; apartados 2-4.	1-9
A	TSAI, C.Y. ET AL. " Shrinking gold nanoparticles: dramatic effect of a cryogenic process on tannic acid/sodium citrate-generated gold nanoparticles" Materials Letters 15-05-2004 Vol. 58 páginas 2032-2026; apartado 3.	1-9
A	ES 2117628 T3 (ORTHTO DIAGNOSTIC SYSTEMS INC.) 16.08.1998, página 2, líneas 14-31; página 3, líneas 10-20; página 7, líneas 1-10; ejemplo 4, reivindicaciones 1,2,6.	1-9
A	SPIRIN, M.S. "Studies on absorption spectra of uniform gold nanoparticles prepared in Triton X-100 reverse micelles" Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry 25-12-2008[online] Vol.196 páginas 174-179; apartado 4.	1-9

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe

02.06.2010

Examinador

V. Balmaseda Valencia

Página

1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

B01J 13/00 (2006.01)

B22F 1/00 (2006.01)

G01N 33/58 (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

B01J, B22F, G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC,WPI,XPESP,NPL,HCAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 02.06.2010

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SÍ
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-9	SÍ
	Reivindicaciones	NO

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de **aplicación industrial**. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

Base de la Opinión:

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como ha sido publicada.

1. Documentos considerados:

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Materials Chemistry and Physics Vol.108 páginas 45-54.	15-03-2008
D02	Materials Letters Vol.58 páginas 2032-2026.	15-05-2004
D03	ES 2117628 T3	16-08-1998
D04	Journal of Photochemistry and Photobiology A: Chemistry Vol.196 páginas 174-179.	25-12-2008

2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración

El objeto de la presente invención es un procedimiento de obtención de nanopartículas metálicas basado en el uso simultáneo de dos compuestos potencialmente reductores citrato y ditionito.

En el documento D01 se estudia el efecto del pH sobre la morfología de nanopartículas de oro obtenidas mediante una reducción con citrato. Dicha obtención comprende preparar una solución al 1% en peso de citrato, ajustando el valor de pH deseado, su calentamiento hasta alcanzar 90°C y su adición inmediata sobre 100ml de una disolución acuosa que se encuentra a 100°C y que contiene 112mg de tetracloraurato potásico. Se mantiene la temperatura a 100°C y se realizan adiciones periódicas de agua hirviendo para mantener el volumen constante. De este modo, se comprueba como modificando los valores de pH es posible controlar la distribución de los tamaños y en menor medida la morfología de las nanopartículas de oro (apartados 2-4).

En el documento D02 se estudia el efecto de un tratamiento criogénico sobre el tamaño de las nanopartículas de oro obtenidas a partir de la reducción simultánea con citrato y ácido tánico. Se comprueba como la presencia del ácido tánico evita la agregación de las nanopartículas de oro. Sin embargo, estas experimentan una reducción considerable en su tamaño pasando de 17nm a 4nm (apartado 3).

El documento D03 describe un método para producir nanopartículas de soles metálicos con un margen de tamaños seleccionados. Dicho procedimiento comprende reducir una solución que contiene un metal y un agente estabilizador (entre otros citrato) con un primer agente reductor (entre otros citrato de sodio) para formar núcleos metálicos y mezclar los núcleos metálicos formados en la etapa anterior con una solución que contiene dicho metal y un segundo agente reductor para formar partículas de sol metálico (página 2, líneas 14-31; página 3, líneas 10-20; página 7, líneas 1-10; ejemplo 4, reivindicaciones 1,2,6).

El documento D04 divulga un método de obtención de nanopartículas de oro a partir de la formación con Triton X-100 de micelas inversas y su reducción con ditionito. Se comprueba como en ausencia del co-surfactante n-hexanol se obtienen nanopartículas que presentan un tamaño menor y con mayor homogeneidad (apartado 4).

Ninguno de los documento D01-D04 divulga un procedimiento de obtención de nanopartículas metálicas que comprenda una estabilización de las mismas con citrato y una reducción con citrato y ditionito. De este modo, mediante el control de la concentración de ditionito, se obtienen nanopartículas metálicas con un tamaño de partícula y una dispersión previsibles. Además, no sería obvio para un experto en la materia el desarrollo de dicho procedimiento a partir de los documentos citados.

En consecuencia, se considera que el objeto de la reivindicaciones 1-9 es nuevo e implica actividad inventiva tal y como establecen los Artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.