



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 361 247**

51 Int. Cl.:
C01F 11/46 (2006.01)
C01F 5/40 (2006.01)
C09C 1/02 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **03779709 .9**
96 Fecha de presentación : **19.11.2003**
97 Número de publicación de la solicitud: **1562860**
97 Fecha de publicación de la solicitud: **17.08.2005**

54 Título: **Procedimiento para la preparación de nanopartículas de sulfato alcalinotérreo.**

30 Prioridad: **21.11.2002 DE 102 54 567**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
15.06.2011

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
15.06.2011

73 Titular/es: **Centrum für Angewandte
Nanotechnologie (CAN) GmbH
Grindelallee 117
20146 Hamburg, DE**

72 Inventor/es: **Ibarra, Fernando;
Meyer, Christiane;
Haubold, Stephan y
Heidelberg, Thorsten**

74 Agente: **Carpintero López, Mario**

ES 2 361 247 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

Procedimiento para la preparación de nanopartículas de sulfato alcalinotérreo

5 La presente invención se encuentra en el campo de la síntesis de nanopartículas. Se refiere especialmente a procedimientos de preparación para nanopartículas con una red constituida esencialmente por sulfato de Z (Z = magnesio (Mg), calcio (Ca), estroncio (Sr), bario (Ba) o mezclas binarias de los mismos) en los que se sintetizan nanopartículas mediante crecimiento cristalino a partir de una fuente de iones Z y una fuente de iones sulfato en una mezcla de síntesis en fase líquida.

10 Los procedimientos de preparación convencionales de partículas de sulfato de Z (ZSO_4) se realizan la mayoría de las veces como reacción de precipitación en disolución acuosa. El tamaño resultante de las partículas primarias oscila de aproximadamente 100 nanómetros hasta el intervalo de milímetros. Debido al procedimiento de preparación, estas partículas están aglomeradas y no pueden dispersarse de forma homogénea en cualquier matriz deseada.

15 El ZSO_4 es una red huésped conocida para dopantes y se usa en la industria de sustancias luminiscentes. Además, es un material de relleno importante en la industria de los plásticos. Los aglomerados de partículas preparados hasta la fecha son tan grandes que modifican claramente el comportamiento óptico, como la transparencia del plástico, y no pueden incorporarse sin perturbaciones en la matriz polimérica. Estos problemas pueden evitarse con nanopartículas homogéneamente distribuidas cuya superficie se adapta a la matriz respectiva. El $BaSO_4$ encuentra otro uso como agente de contraste para el análisis por rayos X.

20 El documento DE 100 05 685 da a conocer un procedimiento de preparación para nanopartículas de sulfato de bario con diámetro medio de partícula d_{50} de 100 a 10.000 nanómetros. Las partículas se preparan en disolución acuosa, preferiblemente en disolución que contiene sulfato de sodio (Na_2SO_4) o ácido sulfúrico (H_2SO_4).

Una desventaja en este procedimiento consiste en que no puede prepararse ninguna partícula con un diámetro medio de partícula más pequeño sin que se someta al menos a otra etapa de procedimiento, concretamente a un proceso de molienda (proceso de molienda en húmedo).

25 Otra desventaja consiste en que las partículas sintetizadas no pueden dispersarse libremente en agua directamente después de la precipitación en su mezcla de síntesis. Para conseguir la dispersabilidad en agua, en el documento DE 100 05 685 se propone aplicar un aditivo orgánico sobre la superficie de las partículas en otra etapa de procedimiento. Para esta otra etapa de procedimiento se dan a conocer tres alternativas en las que:

A) la torta de filtración de sulfato de bario separada se procesa primero en una pasta que luego se mezcla con el aditivo, o

30 B) la torta de filtración se suspende en agua, y la suspensión se mezcla con el aditivo, o

C) la torta de filtración se seca y luego se mezcla con el aditivo, pudiendo producirse preferiblemente esto en un procedimiento de molienda por pulverización en el que el aditivo, cuando está presente en forma sólida como sustancia de partida, debe disolverse primero.

35 Este procedimiento de preparación es complicado debido a la etapa de procedimiento posterior para aplicar el aditivo y tiene un rendimiento insatisfactorio, al menos debido al procedimiento de molienda posterior.

Por tanto, es objetivo de la presente invención generar de forma sencilla al menos nanopartículas de sulfato de bario con diámetro medio de partícula esencialmente más pequeño, siendo las partículas dispersables en agua de manera homogénea.

40 El documento DE 100 26 791 A se refiere a un procedimiento para la preparación de sulfato de bario con forma de partícula en el que una disolución de sal de bario se junta con una disolución de sal de sulfato con formación de una mezcla de reacción en un reactor de mezcla de funcionamiento en continuo en el que fuerzas de cizallamiento, de empuje y de rozamiento de herramientas interconectadas con alta velocidad relativa actúan sobre la mezcla de reacción formada. La síntesis conduce a sulfato de bario nanoparticulado con un tamaño de partícula por debajo de 100 nm, preferiblemente por debajo de 50 nm. La síntesis tiene lugar en agua, pudiendo añadirse según una forma de realización una pequeña cantidad de un reticulante o dispersante durante o después de la precipitación. Bajo los dispersantes también se citan, además de los poliácridatos que en el Ejemplo 3 conducen a un tamaño de partícula de 30 nm, poliéteres como poliglicolésteres y aminas como trietanolamina.

50 Summers, M. y col.: "Formation of $BaSO_4$ Nanoparticles in Microemulsions with Polymerized Surfactant Shells", Langmuir 18(12), 5023-5026 (2002), se refiere a la síntesis de nanopartículas de sulfato de bario en microemulsiones de agua en aceite. Las investigaciones se realizaron con tensioactivos catiónicos polimerizables, aparentemente

5 bromuro de dodecil-(11-metacrililoxi)dimetilamonio. Tanto en gotitas de microemulsiones de nonanoato de etilo como también de 50:50 de nonanoato de etilo/ciclohexano se observa la formación de nanopartículas esféricas con alta monodispersabilidad. Rees, G. y col.: "Formation and Morphology of Calcium Sulfate Nanoparticles and Nanowires in Water-in-Oil Microemulsions", Langmuir, 15 (6), 1993-2002 (1999), se refiere al igual que la publicación de M. Summers a la preparación de sulfatos metálicos nanoparticulados, especialmente sulfato de calcio y sulfato de bario en microemulsiones de agua en aceite que se estabilizaron con tensioactivos no iónicos o iónicos.

VENTAJAS DE LA INVENCION

10 El objeto de las reivindicaciones independientes alcanza este objetivo, no sólo para nanopartículas de sulfato de bario, sino también para otras nanopartículas de sulfato alcalinotérreo, concretamente nanopartículas de sulfato de magnesio, calcio y estroncio, o para nanopartículas de mezclas binarias de los mismos.

15 Según la invención se da a conocer un procedimiento de preparación para nanopartículas con una red constituida esencialmente por sulfato alcalinotérreo, es decir, "sulfato de Z" (Z = magnesio (Mg), calcio (Ca), estroncio (Sr), o bario (Ba)) o por mezclas binarias de los mismos en una relación de mezcla discrecional en el que se sintetizan nanopartículas mediante crecimiento cristalino a partir de una fuente de iones Z y una fuente de iones sulfato en una mezcla de síntesis en fase líquida que se caracteriza porque para la síntesis de las nanopartículas se usa un disolvente no acuoso con propiedades coordinantes que sirve de componente de control para el crecimiento de partículas.

20 Las partículas resultantes de la síntesis tienen 0,5 a 50 nanómetros (nm) de tamaño, preferiblemente 2-30 nm y con especial preferencia 5-20 nm con una distribución de tamaño del 50 %, preferiblemente del 20 %, con especial preferencia del 10-15 %.

25 Dependiendo de la temperatura de reacción elegida, la duración de la reacción o la concentración de reactivos se obtienen partículas de distinto tamaño específicas para formulaciones. La distribución de tamaño depende especialmente de la molécula usada para el control del crecimiento y del disolvente usado. A este respecto, una función principal del disolvente coordinante consiste en ralentizar el crecimiento cristalino en comparación con la síntesis sin disolvente coordinante de manera que en principio también sea posible según tecnología de laboratorio introducir como parámetro de control el factor tiempo como tiempo de permanencia de las nanopartículas en la mezcla de síntesis, además de los parámetros específicos para formulaciones anteriormente mencionados para controlar el crecimiento de tamaño.

30 En resumen, en la presente invención se usan disolventes coordinantes como glicerina, etilenglicol y otros polietilenglicoles, polialcoholes o dimetilsulfóxido (DMSO). Para este fin, el bario se dispone preferiblemente como cloruro y la fuente de sulfato preferiblemente como hidrogenosulfato de tetrabutilamonio. Otros dopantes metálicos que pueden incorporarse opcionalmente en la red de las nanopartículas durante la síntesis también se usan preferiblemente como cloruros.

35 En comparación con el estado de la técnica, las nanopartículas obtenidas según la invención pueden prepararse extremadamente pequeñas con un diámetro medio entre 2 y 50 nanómetros y pueden dispersarse homogéneamente en agua de una forma especialmente preferida sin posterior tratamiento posterior. Esto representa una ventaja considerable en comparación con el procedimiento del estado de la técnica citado al principio ya que allí deben dedicarse gastos considerables para llevar a un tamaño más pequeño (hasta 100 nanómetros) las partículas aglomeradas demasiado grandes (diámetro de micrómetros) durante la síntesis mediante molienda en húmedo. Además, dado el caso también pueden dispersarse bien en muchos otros disolventes después de un tratamiento posterior. A modo de ejemplo son de mencionar tolueno y cloroformo.

40 En las reivindicaciones dependientes se encuentran variantes y mejoras ventajosas del objeto respectivo de la invención.

45 La mezcla de síntesis también puede contener además un disolvente no coordinante. El tamaño de partícula puede ajustarse con su proporción en el disolvente total. En principio es válido: cuanto menos disolvente coordinante se use, mayores serán las partículas.

Si la mayor parte del disolvente de la mezcla de síntesis posee propiedades coordinantes, en muchos casos pueden prepararse nanopartículas inferiores a 50 nm de diámetro medio.

Ventajosa o apropiada es la elección de las siguientes sustancias de partida:

50 Como fuente de $ZCl_2 \cdot 2H_2O$, $ZBr_2 \cdot 2H_2O$, $ZI_2 \cdot 2H_2O$ o $Z(OH)_2$,
como fuente de sulfato hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, sulfato de bis(trimetilsililo), hidrogenosulfatos de

amonio del tipo $R_1R_2R_3R_4NHSO_4$, hidrogenosulfato de amonio, sulfato de amonio, sulfatos alcalinos, hidrogenosulfatos alcalinos, sulfato de amantadina, sulfato de etilendiamonio y sulfato de hidrazinio,

y como fuente de dopante el nitrato metálico, bromuro metálico o yoduro metálico respectivo, preferiblemente el cloruro metálico.

5 En el caso de los dopantes que pueden usarse preferiblemente se trata de uno de los siguientes iones:

Eu (II), Sn (II), Mn (II), Sb (III), Pb (II), Zn (II), Ti (II), V (II), Cu (II), Cd (II), Ce (III), Sm (III), Pr (III), Nd (III), Gd (III), Tb (III), Dy (III), Ho (III), Er (III), Tm (III), Yb (III), Lu (III), Eu (III), Bi (III), Ag (I), Cu (I),

o una combinación discrecional de los mismos, preferiblemente de la combinación XY como

X= Eu (II), Sn (II), Mn (II), Sb (III), Pb (II), Zn (II), Ti (II), V (II), Cu (II), Cd (II) y

10 Y= Ce (III), Sm (III), Pr (III), Nd (III), Gd (III), Tb (III), Dy (III), Ho (III), Er (III), Tm (III), Yb (III), Lu (III), Eu (III), Bi (III) Ag (I) y Cu (I).

15 Un tratamiento posterior de las nanopartículas sintetizadas que también han alcanzado su tamaño nominal deseado puede realizarse opcional y ventajosamente para modificar la superficie de las nanopartículas dependiendo específicamente del posterior fin de aplicación y, por tanto, para hacerlas adecuadas para el mismo. A este respecto, las partículas pueden procesarse mediante una posterior modificación química de la superficie de manera que puedan dispersarse homogéneamente en cualquier matriz deseada.

Así, por ejemplo, como molécula de modificación para la superficie de la nanopartícula pueden seleccionarse específicamente

20 un fosfato, preferiblemente fosfato de trisethylhexilo o fosfato de tributilo, una amina, preferiblemente dodecilamina, un fosfonato, una fosfina, preferiblemente trioctilfosfina, un óxido de fosfina, preferiblemente óxido de trioctilfosfina, un ácido carboxílico, alcoholes, preferiblemente alcoholes polihidroxílicos, ésteres orgánicos, silanos, siloxanos, sulfonas orgánicas con la fórmula RSO_2R , cetonas orgánicas $(R-(C=O)-R)$, nitrilos orgánicos (RCN), sulfóxidos orgánicos (R_2-SO_2) , amidas orgánicas $(R-(C=O)-NR'R)$ o $R-(SO)-ONR'R)$ o modificaciones perfluoradas de las sustancias anteriormente mencionadas, preferiblemente alcoholes perfluorados y dado el caso sustancias relacionadas

25 y usarse como molécula de modificación para hacer las nanopartículas superficialmente modificadas homogénea y finamente dispersables en una matriz correspondiente como, por ejemplo, aceites de silicona, teflones, plásticos, barnices, colorantes, etc., que luego se selecciona similarmente a la de la molécula de modificación.

30 Las nanopartículas aquí presentadas pueden administrarse ahora intravenosamente gracias al pequeño tamaño alcanzado según la invención ya que están homogéneamente distribuidas y no cabe esperar una obstrucción de las venas, arterias u otros vasos sanguíneos. Las nanopartículas de sulfato de bario pueden usarse dopadas con elementos paramagnéticos o radiactivos como soportes universales para el diagnóstico *in vivo*.

BREVE DESCRIPCIÓN DEL DIBUJO

La Fig. 1 muestra la emisión de manganeso en redes huésped de sulfatos alcalinotérreos binarios ($MSO_4:Eu,Mn$)

35 DESCRIPCIÓN DE LOS EJEMPLOS DE REALIZACIÓN

Las sustancias de partida usadas pueden obtenerse comercialmente a partir de las siguientes fuentes de referencia:

SIGMA ALDRICH Chemie GmbH, Deisenhofen, Alemania, empresa MERCK, Darmstadt, Alemania, y empresa STREM, Karlsruhe, Alemania.

Ejemplos de realización:

40 1.

45 En un matraz redondo se pesan 55 g de $BaCl_2$ y se disuelven en 300 ml de glicerina. A continuación se añaden 30 g de imidazol disuelto en glicerina a la disolución que contiene Ba y la mezcla de reacción se seca a continuación durante 24 h bajo un ligero calentamiento. Paralelamente se disuelven 73 g de hidrogenosulfato de tetrabutylamonio en glicerina y se secan durante la noche. Entonces, ambas disoluciones se mezclan juntas a 70 °C y se agitan durante una hora. Después de la adición de 0,5 equivalentes de agua referidos a glicerina, las partículas de sulfato

de bario así sintetizadas se lavan con isopropanol precipitado con etanol y a continuación se secan. Resultan aproximadamente 60 g de nanopartículas de sulfato de bario con una distribución de tamaño homogénea del 22 % alrededor de un tamaño medio de partícula de 19 nm.

2.

5 Una pequeña cantidad de 1 g de BaCl_2 y 0,15 g de MnCl_2 se disuelve en etilenglicol y se seca durante la noche a 50 °C. En un segundo recipiente se disuelven 0,07 g de EuCl_3 , 0,54 g de imidazol y 1,32 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio y se seca durante la noche a temperatura ambiente (TA). Ambas disoluciones se mezclan a continuación a TA y a continuación se agitan a 180 °C durante dos horas. A continuación, el precipitado formado se separa por centrifugación y se lava con metanol. Resulta aproximadamente 1 g de nanopartículas de BaSO_4 : Mn, Eu con una distribución de tamaño homogénea del 15 % alrededor de un tamaño medio de partícula de 10 nm. Ventajosamente se usa EuCl_3 (EuCl sub3) como sustancia de partida para incorporar Eu (II) como iones en la red. Éste es mucho más barato y hace posible una síntesis más sencilla y más satisfactoria que si se usara EuCl_2 (EuCl sub2) como sustancia de partida. El procedimiento también puede realizarse para cantidades más grandes según el procedimiento expuesto.

15 3.

En un matraz redondo se disuelven 0,92 g de BaCl_2 y 0,54 g de imidazol en una mezcla 1:1 de agua y metanol. Después de la adición de 25 ml de dimetilsulfóxido (DMSO), el agua y el metanol se separan por destilación a TA y a vacío. A continuación se añaden sucesivamente 0,044 g de Eu(II)Cl_2 y 1,32 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en DMSO. A continuación se agita la mezcla de reacción 0,5 horas a 170 °C.

20 Resulta aproximadamente 1 g de nanopartículas de BaSO_4 : Eu^{++} con una distribución de tamaño homogénea del 20 % alrededor de un tamaño medio de partícula de 10 nm.

El procedimiento también puede realizarse para cantidades más grandes según el procedimiento expuesto.

4. Tratamiento posterior:

25 El sulfato de bario preparado como se ha descrito anteriormente en 1 se mezcla en cantidad suficiente con dodecilamina como molécula de modificación, al menos en la relación 1:1 % en peso de sulfato de bario con respecto a la molécula de modificación, y a continuación se calienta preferiblemente con exclusión de oxígeno a la temperatura de ebullición de la dodecilamina, preferiblemente 100-300 °C, y allí se mantiene con agitación continua durante 0,1-2 horas. Se produce solubilidad de las nanopartículas en tolueno.

5. Mezcla binaria de magnesio/calcio: Mg , CaSO_4 :Eu (II), Mn (II)

30 Se agitan 0,305 g de MgCl_2 , 0,329 g de CaCl_2 y 0,158 g de MnCl_2 en 25 ml de etilenglicol a temperatura ambiente (TA) hasta la disolución completa de las sales metálicas y a continuación se secan a 50 °C a vacío durante la noche.

35 Al mismo tiempo se disuelven 0,0446 g de EuCl_2 con 3 ml de etilenglicol, 0,5446 g en 3 ml de etilenglicol y 1,3242 g de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio en 10 ml de etilenglicol y se secan durante la noche a TA. A continuación se añaden disolución de imidazol, disolución de Eu (II) y disolución de sulfato a las sales metálicas bajo nitrógeno. A continuación, la mezcla de reacción preparada se calienta a 180 °C y se agita dos horas. El precipitado formado se separa por centrifugación, se lava con metanol y a continuación se seca. El tamaño de partícula asciende a 10-15 nm y tiene una distribución de tamaño del 10 - 20 %.

40 El procedimiento también puede realizarse para cantidades más grandes según el procedimiento expuesto. Según la invención puede sacarse provecho de otro efecto: la adición de magnesio (Mg) produce un desplazamiento de la emisión de manganeso y, por tanto, un cambio de la impresión de color.

45 La posición de las bandas de fluorescencia del manganeso se determina mediante el ión alcalinotérreo formador de la red de manera que mediante mezclas binarias se promueven desplazamientos de las bandas. Esto va acompañado de un cambio de la impresión de color. Este efecto se muestra a modo de ejemplo en la Fig. 1, resultando un desplazamiento de las bandas de emisión de aproximadamente 16 nm, desplazándose el máximo de emisión de aproximadamente 576 nm a 560 nm.

Otros ejemplos de realización para la preparación de nanopartículas de sulfato de calcio resultan de los ejemplos de realización anteriores mediante sustitución del bario con calcio en una relación estequiométrica ajustada.

Otros ejemplos de realización para la preparación de nanopartículas de sulfato de estroncio resultan de los ejemplos de realización anteriores mediante sustitución del bario con estroncio en una relación estequiométrica

ajustada.

Otros ejemplos de realización para la preparación de nanopartículas de sulfato de magnesio resultan de los ejemplos de realización anteriores mediante sustitución del bario con magnesio en una relación estequiométricamente ajustada.

5 Final de los ejemplos de realización

Usos de las nanopartículas preparadas:

Aún es de señalar que, gracias a la presente invención, una selección específica de dopantes según sus propiedades físicas como, por ejemplo, paramagnetismo, absorción o emisión de la luz hace posible un uso del sulfato de Z según la invención con un tamaño medio de partícula de 0,5-50 nm como agente de diagnóstico *in vivo* administrable por vía intravenosa o intramuscular para el análisis por rayos X, análisis por tomografía computerizada, análisis por resonancia magnética nuclear o para el análisis por fluorescencia en sistemas orgánicos, especialmente para plantas. Una incorporación de muchos dopantes tóxicos fundamentalmente en sustancia pura es inocua para el cuerpo humano, incorporados en la red huésped de las nanopartículas. Debido al tamaño de partícula extremadamente pequeño, líquidos de marcadores que llevan estas nanopartículas también pueden circular por las secciones transversales más estrechas sin que éstas tiendan a obstrucciones.

También es posible el uso de las nanopartículas de sulfato Z según la invención con un tamaño medio de partícula de 0,5-50 nm como soporte y red huésped para isótopos radiactivos en el diagnóstico de isótopos.

La sustancia sulfato de Z preparada según la invención en forma de las nanopartículas con un tamaño medio de partícula de 0,5-50 nm también puede usarse ventajosamente como carga para las partes de plástico más pequeñas, las láminas más delgadas, con el objetivo de un comportamiento mecánico mejorado del plástico sin pérdida de las propiedades ópticas, además de para colorantes y barnices, sin influir en su fluidez u otras propiedades. También pueden usarse para productos como neumáticos, soportes de películas o como producto intermedio para mezclas madre y compuestos.

Aunque la presente invención se describió previamente mediante un ejemplo de realización preferido, no está limitada a éste, sino que puede modificarse de muchas formas.

Finalmente, la presente invención no está limitada a la preparación simplificada de nanopartículas de sulfato de Z de hasta 50 nanómetros. En la síntesis de nanopartículas de sulfato de Z con diámetros de partícula $d_{50} > 50$ o $d_{50} > 100$ nanómetros también pueden conseguirse ventajas considerables ya que las nanopartículas se preparan en un procedimiento de 1 etapa a diferencia del estado de la técnica, lo que abarata y simplifica la preparación. Para este fin, las nanopartículas se dejan más tiempo en la mezcla de síntesis.

Finalmente, las características de las reivindicaciones dependientes pueden combinarse esencialmente de manera libre entre sí y no por la secuencia presente en las reivindicaciones, siempre y cuando sean independientes entre sí.

REIVINDICACIONES

- 5 1.- Nanopartículas con una red cristalina o en el caso de un dopaje una red huésped constituida esencialmente por sulfato de Z en el que Z = magnesio (Mg), calcio (Ca), estroncio (Sr) o bario (Ba) que pueden obtenerse mediante síntesis en un disolvente no acuoso con propiedades coordinantes bajo crecimiento cristalino controlado, poseyendo las nanopartículas un tamaño medio de partícula de 0,2 a 50 nanómetros y presentando la propiedad de que son dispersables en agua.
- 10 2.- Procedimiento de preparación para nanopartículas con una red cristalina o en el caso de un dopaje una red huésped constituida esencialmente por sulfato de Z en el que Z = calcio (Ca), estroncio (Sr) o bario (Ba) en el que las nanopartículas se sintetizan mediante crecimiento cristalino a partir de una fuente de iones Z y una fuente de iones sulfato en una mezcla de síntesis en fase líquida, caracterizado porque para la síntesis de las nanopartículas se usa un disolvente no acuoso con propiedades coordinantes que sirve de componente de control para el crecimiento de las partículas.
- 15 3.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 2 precedente, caracterizado porque el disolvente coordinante se selecciona de polialcoholes y dimetilsulfóxido (DMSO).
- 4.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 3 precedente, en el que el polialcohol se selecciona de glicerina, etilenglicol y polietilenglicoles.
- 5.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 3 ó 4, en el que se usan combinaciones de los disolventes coordinantes.
- 20 6.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, 3, 4 ó 5, en el que para la síntesis de nanopartículas de sulfato de Z dopadas se añade en la mezcla de síntesis un componente de acción básica, preferiblemente una amina, con especial preferencia trioctilamina, o todavía más preferiblemente imidazol.
- 7.- Procedimiento de preparación según la reivindicación precedente, en el que se usa dimetilsulfóxido (DMSO) como disolvente para la síntesis de nanopartículas de sulfato de Z dopadas con manganeso y europio (II), y se añade imidazol como base.
- 25 8.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 2, en el que la mezcla de síntesis contiene además un disolvente no coordinante.
- 9.- Procedimiento de preparación según la reivindicación precedente, en el que en la mezcla del disolvente no acuoso con propiedades coordinantes y el disolvente no coordinante predomina el disolvente con propiedades coordinantes.
- 30 10.- Procedimiento según la reivindicación 2, en el que como fuente de iones sulfato se usa uno o varios de: hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, sulfato de bis(trimetilsililo), hidrogenosulfatos de amonio del tipo $R_1R_2R_3R_4NHSO_4$, hidrogenosulfato de amonio, sulfato de amonio, sulfatos alcalinos, hidrogenosulfatos alcalinos, sulfato de amantadina, sulfato de etilendiamonio y sulfato de hidrazinio.
- 35 11.- Procedimiento de preparación según la reivindicación 2 que contiene además la etapa de tratamiento posterior: calentamiento de las nanopartículas sintetizadas en presencia de una molécula de modificación para la superficie de las nanopartículas, en el que la molécula de modificación se selecciona del siguientes grupo:
- 40 un fosfato, preferiblemente fosfato de trisetilhexilo o fosfato de tributilo, una amina, preferiblemente dodecilamina, un fosfonato, una fosfina, preferiblemente trioctilfosfina, un óxido de fosfina, preferiblemente óxido de trioctilfosfina, un ácido carboxílico, alcoholes, preferiblemente alcoholes polihidroxílicos, glicerina, etilenglicol, poliglicoles, ésteres orgánicos,

silanos, siloxanos, sulfonas orgánicas con la fórmula RSO_2R , cetonas orgánicas ($\text{R}-(\text{C}=\text{O})-\text{R}$), nitrilos orgánicos (RCN), sulfóxidos orgánicos (R_2-SO_2), amidas orgánicas ($\text{R}-(\text{C}=\text{O})-\text{NR}'\text{R}$ o $\text{R}-(\text{SO})-\text{ONR}'\text{R}$) o modificaciones perfluoradas de las sustancias previamente mencionadas, preferiblemente alcoholes perfluorados.

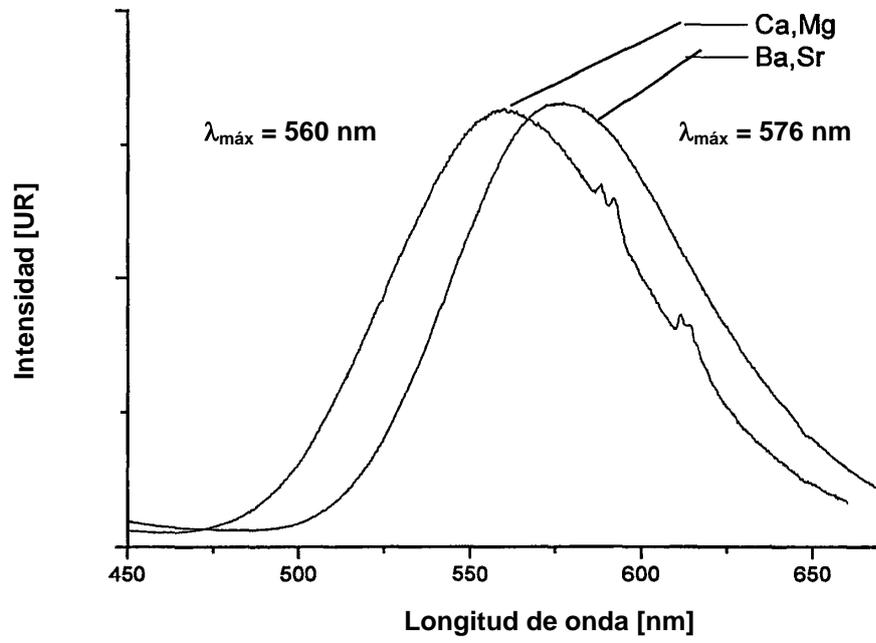


FIG. 1