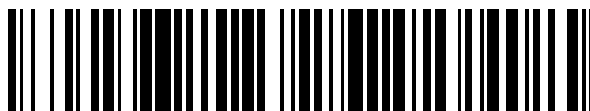


19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 375 275**

51 Int. Cl.:  
**C09C 1/02** (2006.01)  
**C01F 11/46** (2006.01)  
**C01B 17/96** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Número de solicitud europea: **04730978 .6**  
96 Fecha de presentación: **04.05.2004**  
97 Número de publicación de la solicitud: **1753827**  
97 Fecha de publicación de la solicitud: **21.02.2007**

54 Título: **PROCEDIMIENTO PARA PREPARAR SULFATO DISPERSABLE, PREFERENTEMENTE NANOPARTÍCULAS DE SULFATO DE BARIO.**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:  
**28.02.2012**

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:  
**28.02.2012**

73 Titular/es:  
**CENTRUM FÜR ANGEWANDTE  
NANOTECHNOLOGIE (CAN) GMBH  
GRINDELALLEE 117  
20146 HAMBURG, DE**

72 Inventor/es:  
**BERKEI, Michael y  
PFUNDT, Heiner**

74 Agente: **Fúster Olaguibel, Gustavo Nicolás**

ES 2 375 275 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 preparar sulfato dispersable, preferentemente nanopartículas de sulfato de bario

**CAMPO DE LA INVENCION**

- 5 La presente invención se refiere a un procedimiento de producción de sales de sulfato a escala nanométrica con una estrecha distribución de tamaño. Las partículas son dispersables en agua y metanol sin la ayuda de tecnologías de dispersión mecánicas o químicas.

**ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

El sulfato de bario se usa ampliamente como un pigmento blanco y pigmento extensor, por ejemplo, en pinturas, cosméticos y plásticos, además de cómo material de formación de sombras en radiografía o potenciador del brillo.

- 10 En la mayoría de las aplicaciones, el sulfato de bario se necesita en forma de un polvo dispersable o como una dispersión de coloides estable. Debido a motivos medioambientales, la mayor parte de las pinturas es hoy día al agua. Por tanto, el sulfato de bario tiene que ser dispersable en agua. Para satisfacer esta demanda, el documento US 2.597.384 describe la preparación de sulfato de bario coloidal mediante la reacción de una sal de sulfato soluble en agua con una disolución acuosa de gluconato de bario. Sin embargo, el documento US 2.597.384 conduce a dispersiones de color parduzco que evitan el uso como pigmento en aplicaciones no coloreadas o blancas. Otra desventaja es su alto contenido de gluconato de bario tóxico soluble en agua.

- 15 El documento US 4.551.497 reivindica la adición de iones silicato a una suspensión acuosa de sulfato de bario para modificar la superficie del sulfato de bario para mejorar su dispersabilidad. Las partículas resultantes presentan un tamaño de partícula primario de aproximadamente 0,2 a 20  $\mu\text{m}$ . Por tanto, se limitan a aplicaciones en las que no se requiere transparencia.

- 20 Para proporcionar partículas más pequeñas es una práctica común moler el sulfato de bario natural a un diámetro de partícula promedio de al menos 100 nm. Sin embargo, estas partículas sólo pueden dispersarse añadiendo grandes cantidades de dispersantes y no muestran beneficios específicos, que son esperados para las nanopartículas, por ejemplo, estrecha distribución de tamaño, alta uniformidad y cristalinidad, transparencia, etc. El documento DE 10.229.289 ofrece un procedimiento para producir partículas de sulfato de bario con un tamaño de 0,1 a 2  $\mu\text{m}$ . El valor  $d_{50}$  puede adoptarse en este intervalo variando los parámetros de procedimiento.

- 25 Un procedimiento para sintetizar nanopartículas de sulfato de bario con un tamaño de partícula primario inferior a 100 nm se ofrece en el documento JP 58.120.520. Las partículas de sulfato de bario se preparan en disolución acuosa en presencia de una sal de silicato soluble en agua para depositar silicato de bario sobre las partículas de sulfato de bario y para inhibir el crecimiento de granos. El producto resultante se obtiene en forma de aglomerados que tienen que molerse a su tamaño de partícula primario. Este procedimiento conduce a costes de energía adicionales, además de a contaminación del sulfato de bario debido a la abrasión.

- 30 Un sulfato de bario de tamaño de partícula primario similar se describe en el documento US 2003/0124048 A1. Los inventores describen un procedimiento para producir sulfato de bario con un tamaño de grano inferior a 100 nm. Además, desvelan un procedimiento para aumentar la dispersabilidad del sulfato de bario añadiendo agentes dispersantes o agentes humectantes durante o después de la precipitación. Sin embargo, debido a las interacciones de estos aditivos con medios de aplicación y a costes adicionales, es deseable proporcionar sulfato de bario que sea dispersable sin ningún aditivo.

Por tanto, existe esta necesidad de otros sulfatos de metal de interés comercial.

- 35 Por tanto, un objeto de la presente invención es obviar las dificultades anteriores y proporcionar un procedimiento de producción de sulfatos de metal a escala nanométrica, por ejemplo, sulfato de bario, que sean dispersables en medios polares y disolventes, preferentemente al menos en agua sin la ayuda de ninguna sustancia auxiliar tal como agentes de dispersión o técnicas de dispersión específicas.

- 40 Otro objeto de la presente invención es proporcionar un procedimiento de producción de sulfatos de metal a escala nanométrica, por ejemplo, sulfato de bario, que muestren un excelente grado de blancura.

Según una realización preferida de la invención va a proporcionarse un procedimiento que proporciona partículas de sulfato de metal a escala nanométrica que son al menos dispersables en agua y metanol sin la ayuda de ninguna sustancia auxiliar tal como agentes de dispersión y técnicas de dispersión específicas.

- 45 El documento WO 01/58809 A desvela un procedimiento para preparar partículas de sulfato de bario con un tamaño de partícula de 0,1 a 10  $\mu\text{m}$  (100 a 10000 nm) haciendo reaccionar una fuente de bario con una fuente de sulfato en una disolución acuosa y tratando el precipitado obtenido con un aditivo orgánico que puede elegirse entre pentaeritritol, neopentilglicol, trimetilpropanol, polipropilenglicol y polietilenglicol.

- 50 El documento WO 2004/046035 A representa la técnica anterior en el sentido del Art. 54(3) de la CEP. Esta solicitud anterior desvela un procedimiento para preparar nanopartículas de sulfato de bario haciendo reaccionar un disolvente polar (es decir, glicerina, DMSO, etilenglicol), una fuente de un metal polivalente ( $\text{BaCl}_2$ ), opcionalmente una fuente de metal dopante ( $\text{MnCl}_2$ ), y una fuente de sulfato en presencia de una base que es preferentemente una amina, preferentemente trietilamina o lo más preferido imidazol.

**BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a

un procedimiento para la fabricación de nanopartículas de sulfato de metal nanoparticuladas opcionalmente dopadas en el que el metal se selecciona de metales polivalentes y metales de transición monovalentes, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de calentar una mezcla de reacción que comprende

- 5 a) un disolvente orgánico polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o un disolvente orgánico polar que comprende al menos un grupo sulfóxido,
- b) una fuente de un metal polivalente o metal de transición monovalente, una fuente de sulfato, y opcionalmente una fuente de metal dopante, y
- c) una base seleccionada de
- i) bases que tienen un heterociclo que contiene N aromático con la excepción de imidazol
- 10 ii) bases que tienen un heterociclo que contiene N alifático,
- iii) aminas hidroxilo-sustituidas alifáticas
- iv) poliaminas alifáticas
- v) aminas aromáticas
- vi) amoniaco y compuestos que liberan amoniaco
- 15 vii) hidróxidos metálicos.

La presente invención también se refiere a los sulfatos de metal obtenibles por este procedimiento que preferentemente tienen un tamaño (diámetro) promedio medido a lo largo de su eje más largo de 0,5 a 200 nm, más preferentemente de 1 a 50 nm, y tienen sus superficies modificadas con al menos un disolvente polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido. Las nanopartículas de sulfato resultantes son dispersables al menos en agua y muestran un alto grado de blancura.

Según una realización preferida de la invención se proporcionan sulfatos de metal polivalente o sulfatos de metal de transición monovalente que son dispersables al menos en agua y metanol. Estas nanopartículas de sulfato tienen un tamaño (diámetro) promedio medido a lo largo de su eje más largo de 0,5 a 200 nm, preferentemente de 1 a 50 nm, y tienen sus superficies modificadas con al menos un disolvente polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido.

#### BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

La Figura 1 muestra la difracción de rayos X de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> según la invención en comparación con los datos para el material a granel de BaSO<sub>4</sub>.

La Figura 2 muestra una distribución del tamaño de partícula típica de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> según la invención determinada por ultracentrifugación analítica con una dispersión acuosa de las partículas.

#### DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

El término "nanopartícula" se entiende generalmente con que se refiere a partículas que tienen un tamaño promedio inferior a 1 µm, es decir, a escala de nm. Según la presente invención, las partículas tienen preferentemente un tamaño promedio medido a lo largo de su eje más largo de 0,5 a 200 nm, más preferentemente de 1 a 50 nm (por ejemplo 10 a 40 nm). El procedimiento de la presente invención permite la síntesis de partículas que tienen una distribución del tamaño de partícula relativamente estrecha. Por tanto, con respecto a los intervalos anteriores, la desviación estándar es preferentemente inferior al 40%, en particular inferior al 35%.

La forma de las nanopartículas producidas no está específicamente limitada y puede ser acicular, elipsoide o esférica, prefiriéndose las dos últimas opciones.

Las partículas de sulfato nanoparticuladas de la invención tienen preferentemente una estructura cristalina. Ésta puede confirmarse por mediciones de difracción de rayos X del tipo mostrado en la Figura 1 que se refieren a la comparación de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> según la invención y material a granel de BaSO<sub>4</sub> (curva superior: nanopartículas de BaSO<sub>4</sub>; señales inferiores: material a granel de BaSO<sub>4</sub>).

Las nanopartículas de sulfato de metal que van a sintetizarse son preferentemente sulfatos de metales bi-, tri- o tetravalentes tales como

- metales alcalinotérreos, por ejemplo, Be, Mg, Ca, Sr o Ba
- sulfatos de metales del grupo XIV tales como Pb
- sulfatos de metales de transición bi-, tri- o tetravalentes tales como aquellos del grupo III (por ejemplo, La), IV (por ejemplo, Ti), V, VI, VII, VIII, IX, X o XII (por ejemplo, Hg)
- lantánidos tales como Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb o Lu, o
- sulfatos de metales de transición monovalentes tales como aquellos del grupo XI (por ejemplo, Ag).

Lo más preferentemente, el sulfato de metal es el sulfato de un metal bivalente, en particular un sulfato de metal alcalinotérreo, tal como sulfato de bario ( $\text{BaSO}_4$ ).

5 En vista de la esencia preferida de la invención para mejorar la dispersabilidad en agua, las nanopartículas de sulfato que tienen una baja solubilidad en agua o que son insolubles en agua son de mayor interés. Preferentemente, el sulfato que va a sintetizarse tiene una solubilidad en agua inferior a 5 g/100 ml, más preferentemente inferior a 1 g/100 ml, en particular inferior a 0,5 g/100 ml a 20°C.

10 Sin embargo, debe enfatizarse que la presente invención no se limita a partículas de sulfato que tienen una baja solubilidad en agua. Dependiendo de la matriz o disolvente en el que van a incorporarse las partículas, la modificación superficial con al menos un disolvente polar que tiene al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido potenciará la dispersabilidad independientemente de la solubilidad en agua de la partícula.

15 Los sulfatos de metal pueden doparse con al menos otro átomo de metal con el fin de conferir al sulfato de metal propiedades específicas tales como luminiscencia, ferromagnetismo, radiactividad o radiopacidad. En toda la presente solicitud, "dopaje" debe entenderse en un amplio sentido. Por tanto, el material huésped puede estar sustituido con el dopante en una cantidad de hasta el 50% en moles, que incluye intervalos tales como del 0,1 al 45% en moles, del 0,5 al 40% en moles y del 1 al 20% en moles.

Metales dopantes adecuados implican los siguientes, pero no se limitan a éstos:

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 de estos dopantes, preferentemente la combinación del metal dopante X con el metal dopante Y seleccionándose

20 X de Eu (II), Sn (II), Mn (II), Sb (III), Pb (II), Zn (II), Ti (II), V (II), Cu (II), Cd (II) y Y se selecciona de 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).

25 La mezcla de reacción usada en la presente invención comprende un disolvente orgánico polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo (a continuación también se denomina en lo sucesivo "poliol") y un disolvente orgánico polar que comprende al menos un grupo sulfóxido (también se denomina en lo sucesivo "sulfóxido"). También pueden usarse mezclas de estos disolventes.

El término "polar" a propósito del disolvente de poliol o de sulfóxido se refiere preferentemente a aquellos disolventes que son completamente miscibles con agua a 25°C independientemente de la relación de mezcla.

30 Los presentes inventores han encontrado que el uso de estos disolventes polares conduce sorprendentemente a nanopartículas de sulfato que muestran un excelente grado de blancura y, directamente después de su síntesis, son dispersables al menos en agua, preferentemente al menos en agua y metanol. A diferencia de la técnica anterior, no son necesarias otras etapas de tratamiento (por ejemplo, molienda) o el uso de productos químicos auxiliares (por ejemplo, adyuvantes de dispersión) para lograr este comportamiento de dispersabilidad deseado. La dispersabilidad adicional en metanol puede potenciarse por el uso de bases específicas como se explica más adelante en más detalle. Sin desear ceñirse a ninguna teoría, se considera que la modificación superficial de las nanopartículas de sulfato producidas explica estas propiedades beneficiosas. Por tanto, es imaginable que, en la medida en que se refiere a polioles, un grupo hidroxilo se une a la superficie de la nanopartícula mientras que el otro proporciona la nanopartícula con suficiente dispersabilidad en agua (y metanol). Debe observarse que éstas son sólo consideraciones teóricas. A cualquier relación es evidente que tiene lugar una modificación superficial ya que las partículas de sulfato de metal de un tamaño similar que se obtienen, por ejemplo, moliendo material macroscópico no son ni dispersables en agua ni en metanol. Se cree además que la capacidad del disolvente de poliol o de sulfóxido para coordinarse con la superficie de la nanopartícula ayuda en la prevención del posterior crecimiento de nanopartículas en una etapa relativamente temprana de la síntesis, asegurándose así un tamaño de partícula pequeño y uniforme.

45 Sin desear ceñirse a ninguna teoría, la presencia de bases específicas en el sistema de reacción también parece potenciar la nucleación y el control del crecimiento de nanopartículas. En la mayoría de los casos esto puede ser causado por su capacidad para coordinar y/o quelar el átomo de metal de la partícula de sulfato.

50 Con el fin de probar si las nanopartículas de sulfato producidas muestran o no una dispersabilidad suficiente en agua o metanol se realiza la siguiente prueba. Una muestra de nanopartículas secas que pesa 1 g se coloca en un vaso de precipitados de 250 ml que contiene 100 ml de agua destilada o metanol para análisis con agitación (500 rpm) con una barra magnética (longitud de aproximadamente 30 mm). Después de 3 minutos (para el agua) o 60 minutos (para el metanol) de agitación se observa si las partículas se depositan o no sobre el fondo del vaso de precipitados durante un período de tiempo de 24 horas. Si después de este período de tiempo las partículas no sedimentan, muestran una dispersabilidad suficiente. Por tanto, la "dispersabilidad" significa que puede lograrse una mezcla homogénea estable de partículas sólidas y disolvente o medio y va a distinguirse de un estado disuelto en el que se disocian los iones que constituyen la partícula de sulfato.

55 El peso molecular del disolvente de poliol o de sulfóxido es preferentemente inferior a 500, más preferentemente inferior a 400, incluso más preferentemente inferior a 300, incluso más preferentemente inferior a 200, incluso más preferentemente inferior a 150.

El disolvente de sulfóxido es preferentemente un sulfóxido de dialquilo tal como sulfóxido de dimetilo (DMSO).

60 El poliol es preferentemente uno que consiste en carbono, oxígeno e hidrógeno sólo. Además, se prefiere que el poliol tenga dos o tres grupos hidroxilo, más preferentemente dos grupos hidroxilo. El poliol puede seleccionarse de glicerol, etilenglicol o polietilenglicol, por lo que preferentemente se usa polietilenglicol de bajo peso molecular (número promedio preferido de unidades de etilenglicol hasta 4). También pueden usarse mezclas de polioles.

5 Para realizar el procedimiento reivindicado no se requieren otros disolventes miscibles con el poliol o sulfóxido, pero pueden estar presentes. También es permisible que el agua está presente. Sin embargo, parecería que contenidos de agua demasiado altos podrían afectar adversamente la dispersabilidad de las partículas producidas. Por tanto, se prefiere ajustar la relación de peso (poliol o sulfóxido)/agua a más de 50, más de 60, más de 70, más de 80, más de 90 y más de 95 con preferencia creciente.

Las fuentes de átomos de metales adecuadas son solubles o dispersables en la mezcla de reacción, por ejemplo, los nitratos o haluros de metal (cloruros, bromuros, yoduros) y los hidratos correspondientes. Esto se aplica igualmente a átomos de metales huésped y dopantes. Se prefiere usar los cloruros. Si se usan otras sales metálicas, debe tenerse cuidado de que éstas sean solubles o dispersables en la mezcla de reacción en condiciones de reacción.

10 Similarmente, la fuente de sulfato debe ser soluble o dispersable en condiciones de reacción. Materiales de partida preferidos para el sulfato son (hidrogeno)sulfatos de metal alcalino, (hidrogeno)sulfatos de amonio o (hidrogeno)sulfatos que tienen un catión orgánico como contraión. Se prefiere el uso de hidrogenosulfatos ( $\text{HSO}_4^-$ ). El catión orgánico se selecciona preferentemente de sustancias alifáticas, aromáticas y alifáticas/aromáticas que contienen N básico que tienen preferentemente de 4 a 30, más preferentemente de 4 a 20 átomos de carbono. Cationes adecuados implican, por ejemplo, amonio o fosfonio cuaternario en el que los cuatro sustituyentes pueden seleccionarse independientemente de alquilo que tiene preferentemente de 1 a 10 átomos de carbono (preferentemente 1 a 5) o bencilo, o bases alifáticas protonadas tales como amantadinio, bases aromáticas protonadas o hidrazinio.

20 Los hidrogenosulfatos adecuados pueden seleccionarse, por ejemplo, de hidrogenosulfato de tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de tetrametilamonio, hidrogenosulfato de bis-tetrabutilamonio, hidrogenosulfato de trietilamonio, hidrogenosulfato de amonio, hidrogenosulfato de sodio o potasio, hidrogenosulfato de amantadinio, hidrogenosulfato de hidrazinio, prefiriéndose hidrogenosulfato de amonio.

Según la presente invención, la base que va a usarse se selecciona de las siguientes realizaciones:

25 i) Bases que tienen un heterociclo que contiene N aromático con la excepción de imidazol, preferentemente bases que tienen un heteromonociclo de 5 ó 6 miembros que contiene N aromático tal como un pirol, pirazol, isoxazol, isotiazol, oxazol, tiazol, 1,2,4-triazol, 1,2,4-oxadiazol, 1,2,4-tiadiazol, piridina, piridazina, pirimidina, pirazina, 1,2,3-triazina, 1,2,4-triazina, 1,3,5-triazina. Preferentemente, el átomo de N es el único heteroátomo. La realización más preferida de la misma es piridina. Estos heterociclos pueden estar sustituidos, preferentemente con al menos un sustituyente seleccionado de haluro (F, Cl, Br, I), alquilo  $\text{C}_{1-4}$  (preferentemente metilo),  $-\text{NR}_2$ ,  $-\text{NHR}$ ,  $-\text{NH}_2$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{OR}$ ,  $-\text{OCOR}$ ,  $-\text{NHCOR}$ ,  $-\text{NHCHO}$ ,  $-\text{NRCONR}'_2$ , -arilo  $\text{C}_{5-10}$  en las que R es alquilo  $\text{C}_{1-4}$  (por ejemplo, metilo) y R' es H o alquilo  $\text{C}_{1-4}$  (por ejemplo, metilo). El heterociclo que contiene N también puede mostrar más de un sustituyente (por ejemplo, dos o tres) del mismo tipo o diferente. El tipo y la posición de los sustituyentes se selecciona preferentemente de forma que no protejan estéricamente el átomo de N básico y adicionalmente no reduzcan su basicidad a un grado no deseado. Un ejemplo preferido de heterociclos que contienen N sustituidos es colidina (2,4,6-trimetilpiridina). El número de carbonos total de la base opcionalmente sustituida es preferentemente 2 a 20, más preferentemente 3 a 15, por ejemplo 4 a 12.

40 ii) Bases que tienen un heterociclo que contiene N alifático saturado o parcialmente insaturado, preferentemente bases que tienen un heteromonociclo de 5 ó 6 miembros que contiene N alifático tal como pirrolidina, imidazolidina, piperidina, piperazina u otros derivados saturados o parcialmente insaturados de los heterociclos que contienen N aromáticos anteriormente mencionados. Estos heterociclos, si están sustituidos, también pueden llevar al menos uno de los sustituyentes anteriormente mencionados. Entre estas bases se prefiere el uso de pirrolidina o piperidina. El número de carbonos total de la base opcionalmente sustituida es preferentemente 2 a 20, más preferentemente 3 a 15, por ejemplo, 4 a 12.

45 iii) Aminas hidroxi-sustituidas alifáticas, preferentemente alquilaminas que tienen de 2 a 10 átomos de carbono, más preferentemente de 2 a 5 átomos de carbono, en particular dos o tres átomos de carbono en las que el grupo hidroxi está preferentemente localizado en el extremo opuesto de la cadena de alquilo con respecto a la posición del grupo amino (sustitución  $\alpha, \omega$ ). La realización más preferida de este tipo de base es etanolamina.

iv) Poliaminas alifáticas, preferentemente diaminas  $\alpha, \omega$ -sustituidas que tienen de 2 a 20 átomos de carbono, más preferentemente 2 a 5 átomos de carbono, en particular 2 ó 3 átomos de carbono, tal como etilendiamina.

50 v) Aminas aromáticas, preferentemente aquellas en las que la estructura aromática tiene de 6 a 10 átomos de carbono como en anilina (aminobenceno). Si está sustituida, la amina aromática, preferentemente la anilina, puede llevar al menos uno de los sustituyentes anteriormente mencionados, preferentemente al menos un sustituyente de amino o alquilo como en o-fenilendiamina u o-toluidina.

vi) Amoniaco y compuestos conocidos por liberar amoniaco a mayores temperaturas, específicamente la temperatura de reacción del procedimiento según la invención, tal como urea y derivados de urea.

55 vii) Hidróxidos metálicos, preferentemente hidróxidos de metales alcalinos tales como NaOH o KOH.

Las aminas anteriormente mencionadas también pueden generarse *in situ* por la degradación de Hoffmann de los compuestos de amonio cuaternario correspondientes bajo condiciones de reacción adecuadas como se conoce en la técnica.

Entre estas bases se prefiere usar

60 i) bases que tienen un heterociclo que contiene N aromático tal como piridina opcionalmente sustituida (por ejemplo, piridina o colidina),

ii) bases que tienen un heterociclo que contiene N alifático saturado o parcialmente insaturado, preferentemente

bases que tienen un heteromonociclo de 5 ó 6 miembros que contiene N alifático tal como pirrolidina y en particular piperidina,

- iii) aminas hidroxi-sustituidas alifáticas tales como alcanolamina, o
- vi) compuestos que liberan amoniaco tales como urea y derivados de urea
- 5 v) o-toluidina

ya que se encontró que éstos conducen a nanopartículas de sulfato de metal que no sólo son dispersables en agua, sino que también muestran una dispersabilidad sorprendentemente buena en metanol. Este comportamiento representa una ventaja tecnológica importante, ya que puede hacer que las etapas después de la modificación como se explican más adelante sean redundantes y aumente la comparabilidad de las nanopartículas obtenidas con disolventes menos polares y sistemas de matriz.

Si se usa piridina, colidina o etilendiamina como base, el procedimiento reivindicado

- a) puede realizarse, por ejemplo, para preparar sulfatos de metal bivalente sin dopar, en particular BaSO<sub>4</sub>.
- b) Piridina, colidina o etilendiamina se añaden preferentemente como tales, es decir, no en forma protonada ya que esto puede requerir adaptaciones de pH y adicionalmente podría incluir contraiones posiblemente no deseados en la mezcla de reacción.
- 15 c) Si se usa piridina, colidina o etilendiamina como base, la fuente de sulfato preferida es cualquiera de los hidrogenosulfatos descritos más adelante.
- d) Los intervalos de pH preferidos facilitados para el procedimiento reivindicado también se aplican al uso de etilendiamina, piridina y colidina.
- 20 e) Similarmente, el etilenglicol también es el disolvente más preferido si se usan piridina, colidina o etilendiamina como base.

Estas cinco realizaciones también pueden usarse en combinaciones de al menos dos.

Según otra realización de la presente invención es posible excluir BaSO<sub>4</sub> que tiene un tamaño promedio de partícula de 19 nm y que se produce en glicerol e imidazol a 70°C de las partículas reivindicadas.

25 Preferentemente, la reacción se realiza del siguiente modo. La fuente de metal, también opcionalmente la fuente de metal dopante, preferentemente los cloruros correspondientes, se disuelven en un disolvente de poliol o de sulfóxido seguido de la adición de al menos una de las bases anteriores. Preferentemente, la disolución de la(s) fuente(s) de metal se calienta antes de la adición de la base. Por separado, la fuente de sulfato, preferentemente un hidrogenosulfato tal como hidrogenosulfato de amonio, se disuelve en un disolvente de poliol o de sulfóxido (preferentemente el mismo que se usa para la primera disolución). Para empezar la reacción, la disolución de la fuente de sulfato se añade preferentemente a la disolución de la fuente de metal con agitación.

30 La reacción puede realizarse a temperaturas que oscilan de 50 a 240°C, dependiendo del tiempo de reacción. Sin embargo, una ventaja del procedimiento reivindicado reside en que temperaturas relativamente bajas de 60 a 100°C, preferentemente de 70 a 90°C, pueden usarse independientemente del tipo de disolvente empleado. Esto es económicamente beneficioso y aumenta el grado de blancura de las nanopartículas obtenidas, ya que supuestamente se forman subproductos menos coloreados.

35 La fuente de metal y la fuente de sulfato se usan preferentemente en relaciones aproximadamente estequiométricas, preferentemente en una relación molar metal/sulfato que oscila de 1,2/1 a 0,8/1, más preferentemente 1,1/1 a 0,9/1, lo más preferentemente 1,05/1 a 0,95/1. Además, ha resultado beneficioso si la base se usa en cantidades molares de 0,3 a 0,7, preferentemente de 0,4 a 0,6, lo más preferentemente de 0,45 a 0,55 basándose en la fuente de metal.

El pH de la reacción oscila preferentemente de 2 a 9, más preferentemente de 3 a 7, lo más preferentemente de 4 a 6.

Dependiendo de la temperatura de reacción y el sistema, tiempos de reacción relativamente cortos de, por ejemplo, 10 min hasta tiempos de reacción más largos de varias horas son adecuados para realizar el procedimiento reivindicado. Preferentemente se usan tiempos de reacción de 30 min a 2 horas.

45 Tras completarse la reacción, la mezcla de reacción se enfría hasta temperatura ambiente. La precipitación de partículas de sulfato puede potenciarse mediante la adición de metanol. Las nanopartículas de sulfato resultantes se separan preferentemente por centrifugación y se lavan con un disolvente adecuado, tal como metanol.

50 El tamaño de las nanopartículas resultante puede determinarse por técnicas convencionales tales como ultracentrifugación o micrografía electrónica de transmisión (TEM). Antes de la ultracentrifugación analítica puede comprobarse por medio de TEM o también medidas de XRD si las partículas están presentes en el estado no agregado con el fin de prevenir una falsificación de los resultados medidos.

55 La Figura 2 muestra una distribución del tamaño de partícula típica de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> según la invención determinada por ultracentrifugación analítica con una dispersión acuosa (concentración del 1% en peso) de las partículas (se supuso que la densidad de partículas era 4,5 g/cm<sup>3</sup>). El promedio de la distribución de Gauss fue 31 nm con una desviación estándar del 31%.

Por supuesto, también puede usarse la misma técnica para monitorizar el crecimiento en muestras de la mezcla de

reacción.

Las partículas producidas según este procedimiento son dispersables en agua y, según una realización preferida y reivindicada, también en metanol. Las partículas dispersables en agua y metanol se sintetizan preferentemente como se ha indicado antes.

5 Las dispersiones de las nanopartículas según la invención en agua o metanol no están sometidas a limitaciones específicas en lo referente a la concentración de nanopartículas. Sorprendentemente se ha encontrado que parece que concentraciones mayores potencian la estabilidad de la dispersión. Las dispersiones que contienen hasta aproximadamente el 1% en peso de nanopartículas son transparentes. Entonces, con contenido de nanopartículas creciente, las dispersiones adoptan un aspecto traslúcido u opalescente, aunque todavía no tiene lugar la precipitación o sedimentación. Se encontró que dispersiones uniformes que contienen el 30% en peso de nanopartículas de sulfato, específicamente nanopartículas de sulfato de bario, eran estables durante un periodo de tiempo prolongado de varias semanas. Otro aumento de la concentración conducirá finalmente a una masa pastosa.

10 Las partículas dispersables en agua y metanol tienen un tamaño promedio medido a lo largo de su eje más largo de 1 a 200 nm y una superficie de partícula modificada con al menos un disolvente polar que tiene al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido, como se ha explicado anteriormente. También se han descrito otras propiedades.

15 Debe recalcar que el hecho de que las nanopartículas producidas sólo se probaran para su dispersabilidad en agua y metanol no excluye que también muestren dispersabilidad en otros disolventes. Sin embargo, si se encuentra que la dispersabilidad en otros disolventes o medios específicos es insuficiente, las técnicas después de la modificación pueden llevarse a cabo del siguiente modo. Por tanto, es, por ejemplo, posible modificar la superficie de las nanopartículas calentando éstas en al menos un disolvente coordinante seleccionado de compuestos orgánicos de P como se describen en el documento WO 02/20696 A1 tal como fosfato de tris(2-etilhexilo) (TEHP) o fosfito de tributilo (TBP); mono o dialquilaminas del tipo descrito en esta referencia WO tales como dodecilamina; ácidos carbónicos; alcoholes; ésteres orgánicos; silanos; siloxanos; sulfonas orgánicas de fórmula R-S(O<sub>2</sub>)-R'; cetonas orgánicas de fórmula R-(C=O)-R'; nitrilos orgánicos (RCN), sulfóxidos orgánicos (R-S(O)-R'), amidas orgánicas, (R-(C=O)-NR'R") o sulfonamidas R-S(O<sub>2</sub>)-NR'R") en las que R, R' y R" se seleccionan independientemente de residuos alifáticos, preferentemente alquilo, que tienen de 1 a 20 átomos de carbono o residuos aromáticos tales como fenilo que tienen de 6 a 20, preferentemente de 6 a 10 átomos de carbono. Pueden usarse variantes parcialmente fluoradas o perfluoradas de éstos para conseguir una modificación superficial que conduce a nanopartículas de sulfato que son fácilmente dispersables en fluoropolímeros o disolventes fluorados. Las técnicas de modificación superficial anteriores permiten la incorporación de nanopartículas de sulfato obtenibles por el procedimiento reivindicado en una gran variedad de disolventes y matrices que incluyen polímeros tales como polímeros basados en olefinas, polímeros de silicona, polímeros fluorados y productos de uso diario tales como lacas o pinturas. Las nanopartículas de sulfato modificadas en la superficie pueden estar homogéneamente y finamente dispersadas en estos sistemas sin técnicas de dispersión específicas o adyuvantes dispersantes.

20 Las nanopartículas de sulfato producidas según la invención, específicamente aquellas producidas en un poliol, son además particularmente adecuadas para las técnicas de modificación después de la síntesis que potencian adicionalmente la dispersabilidad y compatibilidad con matrices orgánicas, en particular matrices de polímero. Por tanto, es posible someter el segundo grupo hidroxilo (es decir, el que no está ligado a la superficie de la partícula) a reacciones químicas que o bien modifican la compatibilidad con un medio específico en el que la partícula va a incorporarse y/o ligar monómeros al mismo que pueden unirse químicamente en una matriz de polímero por reacciones de polimerización. Un ejemplo adecuado de estas técnicas de modificación implica la reacción con agentes de acoplamiento de silano que pueden llevar un grupo monomérico.

25 Las nanopartículas de sulfato no tóxicas que se produjeron según la presente invención pueden usarse directamente (sin modificación superficial adicional) para fines de diagnóstico. Esto es de particular interés para sulfatos de metal pesado tales como sulfato de bario, que se usa ampliamente en el campo médico como agente de contraste. Debido a su pequeño tamaño y excelente comportamiento de dispersabilidad, estas nanopartículas de sulfato pueden administrarse intravenosamente ya que se distribuirán homogéneamente en el cuerpo humano o animal y no coagularán en venas, arterias y otros vasos sanguíneos. Por tanto, el sulfato de bario u otras nanopartículas de sulfato dopadas con elementos paramagnéticos o radiactivos pueden usarse como herramienta extremadamente versátil para diagnósticos *in vivo*.

## EJEMPLOS

La presente invención se ilustra ahora adicionalmente por los siguientes ejemplos.

### Ejemplo 1

#### *Preparación de sulfato de bario con piridina en etilenglicol*

55 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de BaCl<sub>2</sub>·x2H<sub>2</sub>O se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,8 ml (10 mmoles) de piridina (disolución A).

60 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de NH<sub>4</sub>HSO<sub>4</sub> se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento de aproximadamente el 90%.

Las partículas son dispersables en agua y metanol y presentan un tamaño promedio de partícula de 35 nm en dispersión acuosa, determinado por ultracentrifugación analítica.

### Ejemplo 2

#### *Preparación de sulfato de bario con urea en etilenglicol*

5 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,6 g (10 mmoles) de urea (disolución A).

10 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

15 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 87%. Las partículas son dispersables en agua y metanol.

### Ejemplo 3

#### *Preparación de sulfato de bario con 2,4,6-trimetilpiridina en etilenglicol*

20 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 1,212 g (10 mmoles) de 2,4,6-trimetilpiridina (disolución A).

Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

25 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento de aproximadamente el 84%. Las partículas son dispersables en agua y metanol.

### Ejemplo 4

30 *Preparación de sulfato de bario con etilendiamina en etilenglicol*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,68 ml (10 mmoles) de etilendiamina (disolución A).

35 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

40 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 75%. Las partículas son dispersables en agua.

### Ejemplo 5

#### *Preparación de sulfato de bario con pirrolidina en etilenglicol*

45 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,827 ml (10 mmoles) de pirrolidina (disolución A).

Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

50 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento de aproximadamente el 90%. Las partículas son dispersables en agua y ligeramente dispersables en metanol.

55



**Ejemplo 6***Preparación de sulfato de bario con piperidina en etilenglicol*

5 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 60°C. A esta disolución se añadieron 0,41 ml (10 mmoles) de piperidina (disolución A).

Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 60°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 60°C.

10 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 84%. Las partículas son dispersables en agua y metanol, pero precipitan en 8 horas.

**Ejemplo 7**

15 *Preparación de sulfato de bario con anilina en etilenglicol*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,93 mg (10 mmoles) de anilina (disolución A).

20 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

25 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 92%. Las partículas son dispersables en agua.

**Ejemplo 8***Preparación de sulfato de bario con o-fenilendiamina en etilenglicol*

30 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 1,082 g (10 mmoles) de o-fenilendiamina (disolución A). Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 89°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

35 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 98%. Las partículas son dispersables en agua.

**Ejemplo 9***Preparación de sulfato de bario con o-toluidina en etilenglicol*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,11 ml (10 mmoles) de o-toluidina (disolución A).

45 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

50 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 98%. Las partículas son dispersables en agua y precipitan en 16 horas. Además, son ligeramente dispersables en metanol y etanol.

**Ejemplo 10***Preparación de sulfato de bario con hidróxido sódico en etilenglicol*

55 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a

80°C. A esta disolución se añadieron 4 gotas de una disolución de hidróxido sódico 1 molar (disolución A) y el pH se ajustó a 9.

5 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

10 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 78%. Las partículas son dispersables en agua y ligeramente dispersables en metanol y precipitan en 16 horas.

#### Ejemplo 11

##### *Preparación de sulfato de bario con amoniaco en etilenglicol*

15 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,082 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 2 gotas de amoniaco (25% en agua) (disolución A) y el pH se ajustó a pH=9.

Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

20 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 75%. Las partículas son dispersables en agua y ligeramente dispersables en metanol y precipitan en 16 horas.

#### Ejemplo 12

25 *Preparación de sulfato de bario con metanolamina en etilenglicol*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,6 ml (10 mmoles) de etanolamina (disolución A).

30 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

35 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 99%. Las partículas son dispersables en agua y metanol.

#### Ejemplo 13

##### *Preparación de sulfato de bario con piridina en metilenglicol y un acceso de iones sulfato*

40 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 4,886 g (20 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en 24,8 ml de etilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,8 ml (10 mmoles) de piridina (disolución A).

Durante este tiempo, 2,422 g (21 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8,4 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

45 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 100%. Las partículas son dispersables en agua y metanol y presentan un tamaño promedio de partícula de 35 nm.

#### 50 Ejemplo 14

##### *Preparación de sulfato de bario con piridina en etilenglicol:glicerol (95:5)*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$  se disolvieron en una mezcla de 23,6 ml de etilenglicol y 1,75 ml de glicerol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,8 ml (10 mmoles) de piridina (disolución A).

55 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $\text{NH}_4\text{HSO}_4$  se disolvieron en 8 ml de etilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de

- 5 reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento de aproximadamente el 99%. Las partículas son dispersables en agua y metanol.

### Ejemplo 15

#### *Preparación de sulfato de bario con piridina en dietilenglicol*

- 10 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  se disolvieron en 24,8 ml de dietilenglicol a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,8 ml (10 mmoles) de piridina (disolución A). Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $NH_4HSO_4$  se disolvieron en 8,4 ml de dietilenglicol y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C.

- 15 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento del 96%. Las partículas son dispersables en agua y metanol.

### Ejemplo comparativo 1

- 20 *Preparación de sulfato de bario con imidazol en etilenglicol*

En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 1,343 g (5,2 mmoles) de  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  se disolvieron en 21 ml de etilenglicol a ta. A esta disolución se añadieron 0,340 g (5 mmoles) de imidazol (disolución A).

- 25 Durante este tiempo, 0,578 g (5 mmoles) de  $NH_4HSO_4$  se disolvieron en 4,5 ml de etilenglicol a ta (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se calentó a 180°C y se agitó durante 2 horas a 180°C.

- 30 Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario beis pálido con un rendimiento de aproximadamente el 97%. Las partículas son dispersables en agua.

### Ejemplo comparativo 2

#### *Preparación de sulfato de bario con piridina en agua*

- 35 En un matraz redondo de tres bocas de 50 ml equipado con un termómetro, un condensador de reflujo y un agitador magnético (PTFE), 5,081 g (20,8 mmoles) de  $BaCl_2 \cdot 2H_2O$  se disolvieron en 24,8 ml de agua a ta y se calentaron a 80°C. A esta disolución se añadieron 0,8 ml (10 mmoles) de piridina (disolución A).

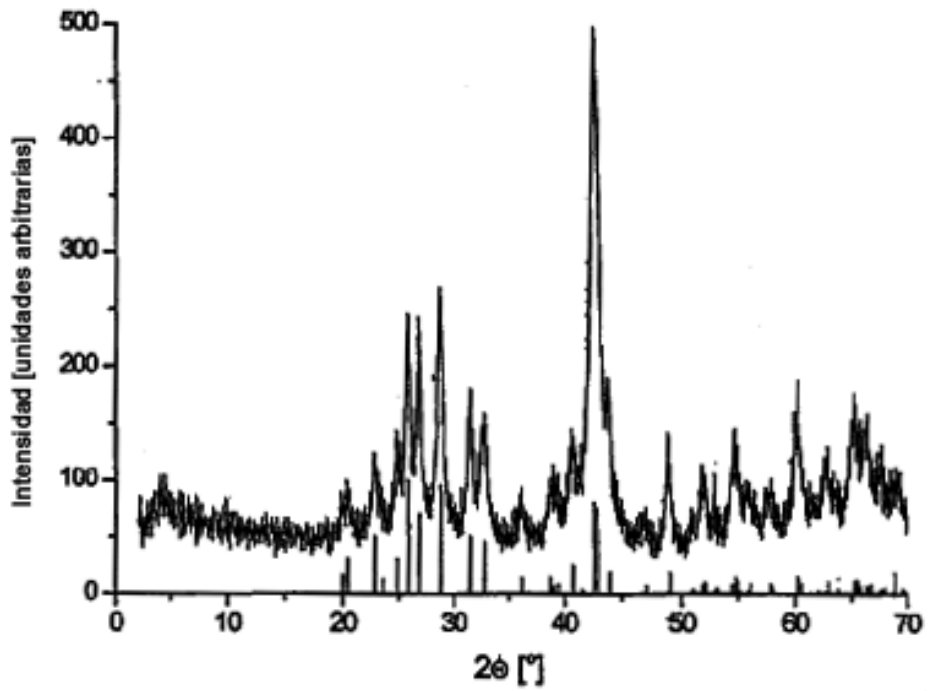
- 40 Durante este tiempo, 2,304 g (20 mmoles) de  $NH_4HSO_4$  se disolvieron en 8,4 ml de agua y se calentaron a 80°C (disolución B). Para empezar la reacción, la disolución B se añadió a la disolución A con agitación y la mezcla de reacción se agitó durante 1 hora a 80°C. Después de este tiempo, la suspensión de reacción se enfrió a aproximadamente 30°C y se añadieron 35 ml de metanol para precipitar las partículas de sulfato de bario y para reducir la viscosidad de la suspensión. El sulfato de bario resultante se separó por centrifugación (5 min, 18000 rpm) y se lavó dos veces con 30 ml de metanol. Después de secar a vacío a ta se obtuvieron nanopartículas de sulfato de bario blancas con un rendimiento de aproximadamente el 90%. Las partículas son casi no dispersables en agua y empiezan a precipitar directamente después de agitarlas en agua.

45

## REIVINDICACIONES

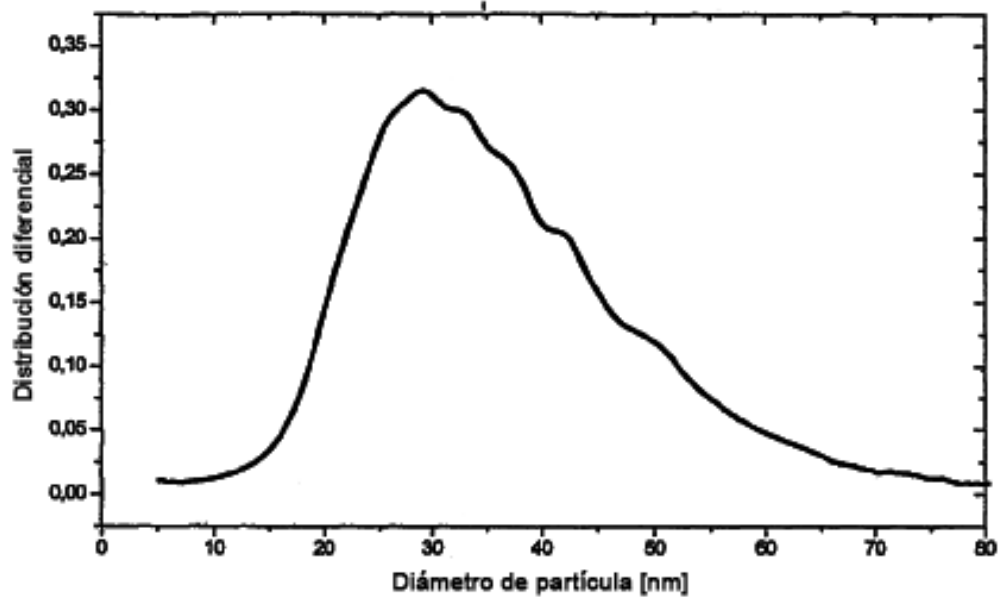
1. Procedimiento para la fabricación de nanopartículas de sulfato de metal nanoparticuladas opcionalmente dopadas en el que el metal se selecciona de metales polivalentes o metales de transición monovalentes, comprendiendo dicho procedimiento la etapa de calentar una mezcla de reacción que comprende
- 5 a) un disolvente orgánico polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o un disolvente orgánico polar que comprende al menos un grupo sulfóxido,
- b) una fuente de un metal polivalente o metal de transición monovalente, una fuente de sulfato, y opcionalmente una fuente de metal dopante, y
- c) una base seleccionada de
- 10 i) bases que tienen un heterociclo que contiene N aromático con la excepción de imidazol
- ii) bases que tienen un heterociclo que contiene N alifático,
- iii) aminas hidroxilo-sustituidas alifáticas
- iv) poliaminas alifáticas
- v) aminas aromáticas
- 15 vi) amoníaco y compuestos que liberan amoníaco
- vii) hidróxidos metálicos.
2. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de
- i) bases que tienen un heteromonociclo de 5 ó 6 miembros que contiene N aromático,
- ii) bases que tienen un heteromonociclo de 5 ó 6 miembros que contiene N alifático,
- 20 iii) aminas hidroxilo-sustituidas alifáticas
- iv) diaminas alifáticas que tienen 2 a 10 átomos de carbono
- v) anilina, o derivados sustituidos con alquilo o amino de la misma,
- vi) amoníaco y urea
- vii) hidróxidos de metales alcalinos.
- 25 3. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que la base se selecciona de bases que tienen un heterociclo que contiene N aromático, urea y derivados de urea, o-toluidina, aminas hidroxilo-sustituidas alifáticas y bases que tienen un heteromonociclo que contiene N alifático.
4. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que la reacción se lleva a cabo a un pH de 2 a 9.
- 30 5. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, en el que la reacción se lleva a cabo en presencia de etilenglicol como disolvente polar.
6. Procedimiento según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5, en el que la reacción se lleva a cabo a una temperatura de 60 a 100°C.
7. Procedimiento según la reivindicación 1, en el que el sulfato polivalente es un sulfato de metal alcalinotérreo.
- 35 8. Sulfatos de metales polivalentes o sulfatos de metales de transición monovalentes opcionalmente dopados obtenibles mediante el procedimiento de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 que tienen un tamaño promedio medido a lo largo de su eje más largo de 0,5 a 50 nm en los que sus superficies están modificadas con al menos un disolvente polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido.
- 40 9. Sulfatos de metales polivalentes o sulfatos de metales de transición monovalentes opcionalmente dopados que tienen un tamaño promedio medido a lo largo de su eje más largo de 0,5 a 50 nm que tienen sus superficies modificadas con al menos un disolvente polar que comprende al menos dos grupos hidroxilo o al menos un grupo sulfóxido y son dispersables en agua y metanol.
10. Sulfatos de metal según la reivindicación 9 que son obtenibles mediante el procedimiento de la reivindicación 3.

**Fig. 1**



**Fig. 1:** Difracción de rayos X de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> en comparación con los datos para el material a granel de BaSO<sub>4</sub>

**Fig. 2**



**Fig. 2:** Distribución del tamaño de partícula de nanopartículas de BaSO<sub>4</sub> en dispersión acuosa determinada por ultracentrifugación analítica.