

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 402 215**

51 Int. Cl.:

C01B 33/143 (2006.01)

C01B 33/12 (2006.01)

A23K 1/175 (2006.01)

A23L 1/304 (2006.01)

A61K 33/00 (2006.01)

C05D 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **16.04.2009 E 09753742 (7)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.02.2013 EP 2271588**

54 Título: **Suspensión que contiene nanopartículas de ácido silícico coloidal estabilizadas con hidronio, formulación obtenida a partir de dicha suspensión diluida, polvo obtenido a partir de dicha suspensión deshidratada, composiciones obtenidas a partir de dicho polvo, preparación y uso**

30 Prioridad:

17.04.2008 WO PCT/EP2008/054643

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
29.04.2013

73 Titular/es:

JISBREY, S.A (50.0%)
Solano Antuna 2731 Office 2
Montevideo 11600, UY y
AQUARIUS INVESTHOLDING S.À.R.L. (50.0%)

72 Inventor/es:

SUVEE, IVO y
TOURGIS, GUILLAUME

74 Agente/Representante:

IZQUIERDO FACES, José

ES 2 402 215 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

Suspensión que contiene nanopartículas de ácido silícico coloidal estabilizadas con hidronio, formulación obtenida a partir de dicha suspensión diluida, polvo obtenido a partir de dicha suspensión deshidratada, composiciones obtenidas a partir de dicho polvo, preparación y uso

[0001] La presente invención se refiere a una suspensión acuosa estable que contiene nanopartículas coloidales de ácido silícico estabilizadas con hidronio que pueden disolverse en ambientes acuosos, a su preparación y uso. También se refiere al compuesto sólido de dicha suspensión, bajo la forma de polvo, a su preparación y usos. Se refiere adicionalmente a diversas composiciones que contienen dicho polvo y a sus usos. El polvo mantiene la biodisponibilidad de la suspensión acuosa.

[0002] Los silicatos son abundantes como silicatos y silicatos de aluminio. Representan casi toda la corteza de la tierra. Muchos organismos usan sílice como material protector o de fortificación contra depredadores, infección o condiciones medioambientales extremas. La sílice también puede participar en el desarrollo de metazoos y puede influir en reacciones enzimáticas.

[0003] Bacterias, protozoos, algas y plantas específicas forman ciertas estructuras de sílice. Usan aniones silicio, complejos de silicato o ácido monosilícico para crear estructuras de sílice (polimerizada) específicas, que se usan normalmente como capa de concha protectora. Algunas esponjas forman espículas que permiten el anclaje. Por tanto, forman un tipo de célula diferenciada que produce proteínas silicateína de esqueleto. Las diatomeas que son importantes en el ciclo del silicio biogénico forman frústulas de silicato como capa protectora contra los depredadores.

[0004] El silicio se encuentra en plantas a concentraciones que oscilan del 0,01 al 10% o más (en peso seco). Esto es mucho mayor que la mayoría de los macronutrientes. Múltiples estudios demostraron la función del silicio como aliviador del estrés biótico y abiótico inducido por otros organismos (bacterias, hongos, virus, protozoos, insectos,...) y condiciones físicas (estrés por sales, estrés por sequía, estrés por agua, estrés por calor, estrés osmótico, estrés por frío, etc...). Diferentes partes de la planta pueden mostrar grandes variaciones en la captación de silicio. Se observan fitolitos de sílice en las paredes celulares o lúmenes de células vegetales. También hay asociaciones visibles con componentes de la pared celular (polisacáridos, pectinas, ligninas, proteínas, etc...). La sílice no polimerizada como ácido mono y disilícico, los precursores de sílice biogénica, también pueden desempeñar una función activa en ciertos sistemas enzimáticos que participan en estrés oxidativo y en la biosíntesis y metabolismo de ciertas macromoléculas importantes en rutas bioquímicas (ref. 22, 23).

[0005] Los seres humanos están continuamente expuestos a diferentes fuentes de silicio como polvo (sílice, silicatos), partículas de tierra (silicatos, sílice), sílice disuelta en agua, productos sanitarios, dióxido de silicio inerte en productos farmacéuticos y cosméticos, compuestos de silicio orgánico en implantes y dispositivos médicos, aditivos dietéticos (silicatos inertes), suplementos dietéticos (geles coloidales, compuestos de silicio orgánico solubles), extractos de plantas (fitolíticos), cosméticos y artículos de tocador (silicatos insolubles), detergentes, etc. Normalmente, ninguno de estos productos está altamente biodisponible. Sólo la sílice soluble y el ácido mono o disilícico en agua potable y en alimentos o suplementos dietéticos están biodisponibles y son seguros para el ser humano. La mayoría de los compuestos de silicio son captados por la alimentación y el agua potable. La ingesta dietética de una dieta occidental es aproximadamente 15-60 mg de Si/día. Un mayor consumo de plantas produce una mayor ingesta de hasta 200 mg de Si/día. La cerveza también es una fuente interesante de silicio biodisponible.

[0006] La absorción gastrointestinal de silicio depende principalmente de la presencia de especies absorbibles de ácido silícico y silicatos. Sólo los silicatos solubles (o complejos de silicato) y el ácido mono o disilícico de la disolución de compuestos de sílice son fácilmente absorbidos y secretados.

[0007] Además, el silicio es todavía un factor de riesgo en enfermedades humanas (ref. 24, 25, 26, 27, 28). Más específicamente, la sílice (de arena) cristalina o (natural o sintética) amorfa es activa mediante la activación de macrófagos y liberación de citocinas, factores de crecimiento y oxidantes (ROS). Incluso se han expresado algunas preocupaciones en una posible asociación entre sílice y cáncer esofágico. Por tanto, es importante producir un compuesto de sol de sílice que sea soluble, hidratado y preferentemente rápidamente soluble tras la dilución. Partículas de sol sintéticas estables y purificadas podrían ser perjudiciales. Los compuestos de sílice solubles no son en absoluto tóxicos. La sílice cristalina puede liberar radicales libres en disolución (ROS) en combinación con hierro soluble y puede dañar directamente la capa de células epiteliales. Es importante que el agente estabilizante pueda secuestrar los radicales ROS, que también están induciendo la polimerización. Por tanto, es crucial no usar sílice seca o evaporada que se disuelve muy lentamente.

[0008] El silicio todavía no ha sido reconocido como un elemento esencial, aunque es esencial para bacteria, hongos, diatomeas y plantas específicas relacionado con la supervivencia y replicación. El silicio también desempeña una función importante en el crecimiento y fortaleza de animales y seres humanos. El silicio está fuertemente relacionado con el desarrollo de tejido conjuntivo y la actividad de células presentes en la matriz extracelular y podría desempeñar una función terapéutica importante en el mantenimiento y la prevención o

tratamiento de enfermedades relacionadas con la matriz extracelular tales como arteriosclerosis, artritis, osteoartritis, osteoporosis, enfermedades de la piel-pelo y uñas, mineralización reducida del hueso, síntesis reducida de colágeno, crecimiento reducido del esqueleto, enfermedades de las articulaciones, curación de fracturas, etc.... También es importante en la desintoxicación de iones aluminio y otros metales tóxicos. Varias publicaciones recientes muestran la importancia del silicio en la salud ósea y especialmente en la síntesis de colágeno. Por tanto, es importante tener acceso a una tecnología aceptable y una formulación de silicio biodisponible para plantas, animales y seres humanos.

[0009] Las siguientes patentes: US-1.233.933, US-3.867.304, W002/051748, US-2.356.774, US-2.391.255 y US-3.083.167 tratan la formación de soles de sílice en medio ácido. Estos documentos desvelan soles de sílice estabilizados por medio de transferencia iónica o por uso de compuestos de complejación de ácido silícico orgánico.

[0010] Se han propuesto muchas composiciones de ácido silícico como sustitución a los productos de silicio para plantas, animales y seres humanos, pero tratan con silicio no coloidal o con ácido monosilícico no estabilizado.

[0011] El documento US-4.037.019 desvela hidrosoles ácidos y procedimiento para recubrimiento con los mismos. Los silicatos metálicos o silicato de magnesio hidratado y opcionalmente un compuesto de magnesio y un compuesto de boro se mezclan en medio ácido. Los soles obtenidos son resistentes durante al menos 15-20 minutos. La presente invención describe mezclas de silicato (polvos sólidos) que no son en absoluto solubles en medio ácido.

[0012] El documento US-6.335.457 describe un complejo que contiene ácido ortosilícico biológicamente asimilable, en el que el ácido ortosilícico está complejado con un polipéptido y bajo forma sólida, estable y concentrada. Se usa alcohol durante la síntesis de la forma sólida y el pH está entre 1,5 y 4 durante la preparación. No se desvelan coloides de ácido silícico.

[0013] El documento EP-743.922 describe la preparación de ácido ortosilícico (monómero) estabilizado con un compuesto de amonio cuaternario disolviendo un compuesto de silicio en la disolución que contiene el agente estabilizante. Se obtienen concentraciones molares de silicio superiores a 1,4 a valores a pH 4. No se forma silicio coloidal. El estabilizador siempre debe estar presente y no puede omitirse.

[0014] El documento US-2006/0178268 enseña una disolución acuosa que contiene ácido bórico y ácido silícico no coloidal. El boro está presente durante hidrólisis del compuesto de silicio en una disolución ácida. El ácido bórico absorbe los oligómeros. Sin la presencia de un humectante a una alta concentración sólo pueden obtenerse concentraciones muy bajas de sílice (hasta 0,0035 moles) y boro. El boro se necesita para la estabilización de oligómeros no coloidales y para la actividad biológica mucho mayor. Sin boro y los humectantes, la estabilidad se pierde a mayores concentraciones molares de silicio a valores de pH inferiores a 2. Los oligómeros pequeños no son retenidos sobre un filtro de MW 20.000 o filtros con mayor corte. Los humectantes incluyen urea, dextrano, polisorbato, glicol, sorbitol, galactosa, celulosa, goma vegetal. Deben usarse a concentraciones superiores al 30% (peso/volumen). Por esta formulación no pudieron obtenerse disoluciones libres de boro.

[0015] El documento US-2006/099276 describe un procedimiento para la preparación de ácido silícico que comprende extruído, dicho extruído, su uso y una composición farmacéutica que comprende dicho extruído. Se propone un extruído de ácido silícico estabilizado como ácido monosilícico o sus oligómeros. Estos compuestos se forman en presencia de compuestos de amonio cuaternario, aminoácidos o un aminoácido fuente y se mezclan con un vehículo. Esta mezcla se extruye y se seca antes de uso. El ácido monosilícico y oligómeros de hasta 40 unidades podrían estar presentes a como máximo 1,25 moles de Si. Sedimentos son el resultado final. La RMN ²⁹Si muestra picos en Q0 y Q1, característicos para ácido mono y disilícico.

[0016] El documento EP-1.110.909 describe un procedimiento para preparar ácido orto- o monosilícico a partir de un compuesto de ácido hidrolizable en presencia de un agente disolvente con el fin de prevenir la polimerización en oligómeros y sílice coloidal. Los disolventes para la estabilización son glicoles, glicerol, DMSO, polisorbato 80 y poliglicoles. El ácido monosilícico se prepara *in situ*. La concentración de silicio está en el intervalo del 0,01 al 50% (peso/volumen). El ácido silícico sigue en su forma monomérica. Todos los ejemplos mencionados se realizan con glicerol como disolvente. El disolvente ya no puede eliminarse (alta temperatura de ebullición).

[0017] El documento US-2.588.389 proporciona procedimientos para la producción de soles de ácido silícico en los que el ácido silícico tiene un bajo peso molecular y no superior al del silicato usado durante la preparación. La disolución se añade a una disolución ácida acuosa (pH 0,5-4 o pH 1-3) que contiene intercambiadores catiónicos insolubles. Después de la adición, el pH puede no superar 4. Después de la filtración el pH es aproximadamente 2-3.

[0018] El documento US-2.392.767 se refiere a la producción de ácido silícico de bajo peso molecular que forma complejos con un ligador de hidrógeno orgánico. El ligador se extrae por medio de un disolvente. El pH está entre 1,6 y 3.

[0019] El documento US-2.408.654 se refiere a soles de ácido silícico y al procedimiento para producir ácido silícico

junto con un donante de unión de hidrógeno orgánico (éter). El pH es variable y de forma que el silicato metálico correspondiente no se forme. El sol de ácido silícico original tiene un pH de 2.

5 **[0020]** Todavía existe una necesidad de producir y estabilizar, durante periodos prolongados, partículas de ácido silícico en disoluciones acuosas, que puedan disolverse rápidamente en las formas biodisponibles de silicio, los ácidos mono y disilícicos, tras la dilución en un ambiente acuoso. Tales soles también son más importantes que el ácido mono- o di-silícico en la reacción de desintoxicación de metales pesados.

10 **[0021]** La sílice es ubicua en la naturaleza. Sus moléculas precursoras (anión silicato, ácido mono y disilícico) están presentes en agua a bajas concentraciones. Estas formas son captadas por las plantas y todos los otros organismos. Las partículas de sílice formadas después de la polimerización bajo condiciones de pH natural están negativamente cargadas e interaccionan con todo tipo de células en el entorno. La disolución muy lenta de estas partículas finalmente produce ácido monosilícico que es captado por las células vegetales u otros organismos.

15 **[0022]** Generalmente se acepta que la polimerización de ácido monosilícico se produce a valores de pH inferiores a 7 mediante formación de enlaces siloxano que producen dímeros, trímeros, tetrámeros y polímeros mayores. Estos oligómeros, la mayoría cíclicos, se ensamblan muy rápidamente en fibrillas grandes y forman una red abierta tridimensional que produce por asociaciones posteriores la formación del gel. Los oligómeros muestran dimensiones de Ångstrom (Å) (no coloidales) y soles pequeños posteriores o nano-partículas que se ensamblan en fibrillas de nanómetros y micrómetros o partículas antes de la formación del gel. Las partículas de sol primarias se forman después de la polimerización activa de cientos de oligómeros (coloidales). Una vez se forman las partículas de sol es difícil inhibir la posterior asociación y polimerización de estas partículas en partículas mayores y asociaciones de fibrillas (soles de micrómetros).

25 **[0023]** El anión silicato muestra diferentes estructuras: lineal, plana, cíclica y tridimensional. La espectroscopía por resonancia magnética nuclear (RMN) del silicio proporciona un procedimiento básico para caracterizar mezclas de anión silicato. Usa la relación entre el átomo de silicio y sus vecinos, contando el número de otros átomos de silicio con los que el átomo está conectado mediante un átomo de oxígeno (Q0, Q1, Q2, Q3 y Q4). Q0: monomérico (sin conexiones) es típico para el monosilicato y Q4 es típico para todos los átomos en el interior de la sílice coloidal polimérica (ref. 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35).

30 **[0024]** La sílice coloidal no muestra picos en Q0 y Q1, pero sí picos en Q3 y Q4 heterogéneos y múltiples. Las estructuras oligoméricas muestran distintos picos en Q2, Q2 y Q3 homogéneos. Las relaciones entre Qs también son diferentes en ácido silícico oligomérico y coloidal. El ácido monosilícico (H_4SiO_4) y el ácido disilícico ($H_6Si_2O_7$) muestran las mismas características de picos que los iones mono y disilicato.

35 **[0025]** El ácido monosilícico es normalmente neutro y relativamente inerte a condiciones físicas. Puede cruzar fácilmente diferentes estructuras de membrana. Los complejos de silicato y las especies de sílice (negativamente cargadas) reaccionan más sobre las diferentes capas de moco en los intestinos.

40 **[0026]** Prácticamente no hay amplios estudios referentes a la formación de soles y geles a partir de ácido monosilícico y oligómeros a valores de pH inferiores a 1, a partir de disoluciones de compuestos de silicio inorgánicos u orgánicos. Hay muchos estudios que tratan la formación de sol de sílice con la intención de preparar diferentes tipos de geles. Los experimentos de sol - gel de sílice con diferentes concentraciones de agua, silicio y protones se hicieron principalmente para estudiar el efecto sobre el tiempo de gelificación, tamaño de poro y características del gel (ref. 1 a 20). Se demostró que a valores de pH inferiores al punto de carga cero (pH 2), y más específicamente a valores de pH inferiores a 1, el tiempo de gelificación disminuye y se forman soles - geles bastante rápidamente (ref. 21). Sorprendentemente, los solicitantes descubrieron que sólo en esta baja región de pH se forman y se estabilizan nanopartículas de ácido silícico, bajo condiciones específicas, bajo la forma de una suspensión coloidal que es estable durante varios días o semanas. Además, los solicitantes descubrieron sorprendentemente que sólo esta suspensión podría estabilizarse adicionalmente con estabilizadores acuosos durante largos periodos, particularmente varias semanas, meses o años, a temperatura ambiente.

45 **[0027]** Las nanopartículas de sílice coloidal para uso industrial se estabilizan normalmente después de la purificación entre pH 2 y 9. Al final de la preparación se proponen prácticamente soles estabilizados, concentrados (superior a 0,7 moles de Si) y desalados. La situación bajo pH 2 y más precisamente bajo pH 0,9 no está completamente documentada. Se propone que el ácido silícico dimérico forma rápidamente enlaces siloxano que producen finalmente la gelificación bajo pH 0,9 debido a que el tiempo de polimerización disminuye (la velocidad aumenta) muy rápidamente bajo pH 2. También se sabe que la adición de sales o peróxidos (precursores de H_2O_2 de especies de oxígeno reactivas) inducen la polimerización.

50 **[0028]** El primer objetivo de la presente invención es sintetizar de novo nanopartículas de ácido silícico, estables y que puedan disolverse rápidamente en ácido monosilícico y disilícico (silicio biodisponible) tras la dilución en ambiente acuoso. Sorprendentemente, se encontró que la preparación de tales suspensiones estabilizadas bajo estrictas concentraciones finales de ión hidronio, silicio, agua y sales es sólo posible bajo pH 0,9 y concentraciones molares de silicio entre 0,035 y 0,65.

5 **[0029]** Los solicitantes han estudiado cuidadosamente la formación de ácido silícico bajo condiciones de ácido fuerte en agua a partir de compuestos de silicio inorgánicos u orgánicos hidrolizables en agua. Entonces, descubrieron la existencia de pequeñas partículas coloidales que pasan a través de un filtro de 0,1 micrómetros, que no son filtrables sobre un filtro de MW 20.000 y que son estables sin añadir ningún compuesto estabilizante (compuesto líquido o sólido). Los experimentos se realizaron bajo estrictas condiciones de pH y concentración de silicio. La estabilización se hizo por iones hidronio a condiciones de pH inferior a 0,9 y concentraciones molares de silicio entre 0,035 y 0,65. La temperatura es preferentemente entre 1°C y 25°C. El coloide se forma durante las primeras horas y podría estabilizarse adicionalmente durante 12 horas a baja temperatura. Es estable durante días, semanas o meses dependiendo de la concentración de silicio y la temperatura. La concentración de agua libre (sin hidronio, o puro, agua sin soluto) es como mínimo del 30% (peso/volumen). Una concentración mínima tal del 30% se considera necesaria para evitar el eventual fenómeno de polimerización debido a la evaporación y/o a la atracción de agua por los compuestos añadidos como se menciona más adelante, especialmente humectantes o productos que se unen al agua, por ejemplo, sales. La concentración de silicio molar nunca debe ser superior a 0,65, a pesar de la evaporación para fines de estabilidad.

20 **[0030]** La suspensión de la presente invención puede disolverse fácilmente en un ambiente acuoso. La prueba de disolución convencional se realizó con concentración 0,3 molar de silicio por una dilución de 50 veces a pH superior a 3 en agua. La rápida disolución se produce después de algunas horas a pH 4 y 30°C, después de 30 minutos a pH 4 y 37°C y a pH 6,5 y 30°C. La disolución instantánea se produce a pH superior a 8.

25 **[0031]** Se observan picos estrechos muy pequeños Q0 de ácido monosilícico y/o Q1 de ácido disilícico en RMN ²⁹Si de la disolución obtenida si se usan las mayores concentraciones de Si, mientras que los picos en Q2, Q3 y Q4 desaparecen gradualmente en función del tiempo. Además, la presencia de ácido monosilícico y/o disilícico en la disolución obtenida puede demostrarse con el procedimiento de azul de molibdeno. Estas observaciones muestran bien que la disolución de la suspensión coloidal de la presente invención en un ambiente acuoso conduce a la liberación de ácido monosilícico y/o disilícico en la disolución obtenida.

30 **[0032]** Según un primer aspecto, la presente invención proporciona una suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal que tienen un pH inferior a 0,9, una concentración de silicio molar entre 0,035 y 0,65, una concentración de agua libre de al menos el 30% (peso/volumen) y una relación entre concentraciones molares de ión hidronio y Si superior a 2 y preferentemente inferior a 4.

35 **[0033]** La estabilización de esta suspensión es al menos 3-6 semanas a temperatura ambiente para una concentración de silicio molar de 0,2 y 6-12 semanas a temperaturas inferiores a 6°C. Ésta se corresponde con el periodo de tiempo durante el cual una observación visual de la de suspensión muestra que es clara (transparente).

[0034] La RMN ²⁹Si de la suspensión muestra un espectro de sílice coloidal típico con:

- 40 - sin picos en Q0 y Q1 para ácido monosilícico y ácido disilícico;
- pico en Q2 bajo separado, habitualmente entre el 5 y el 10% del área del pico total;
- 45 - dominios de pico heterogéneos alrededor de Q3 y Q4.

[0035] Otras propiedades de la suspensión según la invención se enumeran a continuación:

- Se forma un complejo amarillo con H₂O₂ (a concentración de H₂O₂ superiores al 0,02%).
- 50 • Fuente de ácido monosilícico y/o disilícico tras la dilución (cuya presencia puede demostrarse con el procedimiento de azul de molibdeno)
- Altamente biodisponible tras la dilución para plantas, animales y seres humanos.
- 55 • Formación de gel después de la adición de ciertos humectantes como glicerol, mono- y disacáridos, polisacáridos, polisorbatos, etc., en concentraciones superiores al 10% (peso/volumen) e incubación a temperatura ambiente.
- Formación de gel tras la evaporación o secado con pérdida superior al 20% de agua.
- 60 • Útil como neutralizador de aluminio.
- Sólo altas concentraciones (concentraciones molares superiores a 3) de cationes de metales alcalinos monovalentes desestabilizan la suspensión coloidal a diferencia de la formación de sol a mayores valores de pH.
- 65

[0036] Según otro aspecto, la presente invención proporciona además un procedimiento para preparar una suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal que tiene una concentración de silicio molar final Y comprendida entre 0,035 y 0,65, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- proporcionar una disolución de silicio inorgánico u orgánico acuosa que tiene un silicio molar de 2Y;
- diluir rápidamente dos veces dicha disolución de silicio inorgánico u orgánico acuosa añadiéndola a una disolución ácida acuosa cuya cantidad de ácido está determinada con el fin de obtener una disolución acidificada Y que tiene un pH inferior a 0,9 y una relación entre concentraciones molares de iones hidronio y Si que es superior a 2;
- agitar, durante o después de la adición, hasta que se obtiene la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal.

[0037] Esta suspensión se prepara después de la valoración y el cálculo de la concentración de hidronio estabilizadora deseada. El ácido monosilícico y sus oligómeros polimerizan en nanopartículas de ácido silícico hasta la estabilización por iones hidronio y no crecen más. Son rápidamente solubles tras la dilución.

[0038] La disolución de silicio inorgánico puede ser una disolución alcalina inorgánica acuosa. En este caso, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) Proporcionar una disolución alcalina inorgánica acuosa,
- b) Determinar la concentración de silicio molar final Y,
- c) Diluir la disolución alcalina, en la medida de lo posible en agua purificada, produciendo una concentración de silicio molar de 2Y y preferentemente a temperatura < 30°C
- d) Valorar la cantidad de ácido necesario para neutralizar la disolución diluida a pH 7,0,
- e) Calcular la cantidad de ácido necesaria para alcanzar adicionalmente un pH inferior a 0,9 y para alcanzar la relación de 2 entre la concentración molar de iones hidronio y silicio.
- f) Preparar una disolución acuosa apropiadamente acidificada y,
- g) Mezclar rápidamente la disolución diluida en la disolución acuosa apropiadamente acidificada hasta obtener dicha suspensión coloidal estable de nanopartículas de ácido silícico.

[0039] La disolución de silicio orgánico puede prepararse a partir de un compuesto de silicio orgánico. En este caso, el procedimiento comprende las siguientes etapas:

- a) Proporcionar un compuesto de silicio orgánico,
- b) Determinar la concentración de silicio molar final Y,
- c) Tomar un volumen del compuesto a diluir en agua acidificada produciendo una concentración de silicio de 2Y molar,
- d) Añadir lentamente el volumen del compuesto con agitación y/o sonicación en agua acidificada a pH 0,9 y continuar hasta la hidrólisis completa,
- e) Diluir la disolución obtenida dos veces con agitación y/o sonicación con agua acidificada que contiene el ácido complementario para alcanzar la relación entre iones hidrógeno y concentraciones molares de silicio, permaneciendo el pH de esta disolución inferior a 0,9, hasta obtener dicha suspensión coloidal estable de nanopartículas de ácido silícico.

[0040] Durante la acidificación se usan ácidos minerales fuertes tales como HCl, H₃PO₄, H₂SO₄, HNO₃. Lo más preferentemente se usan HCl y HNO₃.

[0041] Se usan silicatos o sales de silicio completamente solubilizadas como compuestos de silicio inorgánico.

[0042] Las disoluciones de silicio orgánico usadas son disoluciones acuosas de compuestos de silicio orgánico hidrolizables, lo más preferentemente alcoxilanos o ésteres alquílicos de ácido monosilícico (Si(OR)₄), Si(OR)₃OH, Si(OR)₂(OH)₂, SiOR(OH)₃ en las que R es un compuesto de alquilo C₁-C₄ inferior, preferentemente C₂H₅. La hidrólisis del compuesto orgánico conduce a la formación de ROH. La valoración de ROH permite seguir la evolución de la hidrólisis.

[0043] En una realización preferida de la presente invención, la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal se estabiliza adicionalmente durante periodos de tiempo prolongados, particularmente superiores a 4 semanas, mediante la adición a dicha suspensión de un estabilizador primario que es un compuesto de azufre orgánico, por ejemplo, tal como MSM (metilsulfonilmetano) o DMSO (sulfóxido de dimetilo), en concentraciones variables del 0,01 al 25% (peso/volumen).

[0044] La estabilización de la suspensión de coloides durante periodos prolongados también puede obtenerse añadiendo un estabilizador secundario que muestra las siguientes características: buena solubilidad en agua, fuerte

atracción de hidronio y neutralizador de ROS (especies de oxígeno reactivas) que inducen la polimerización.

[0045] Sin embargo, los humectantes usuales como mono- y polisacáridos (glicerol, lactosa, maltosa, dextrosa, sacarosa, sorbitol, xilitol, glucosa, dextrano, celulosa, derivados de celulosa, glucanos, almidón, pectinas, alginatos, proteínas o hidrolizados, polisorbato) no son útiles como estabilizador secundario para la suspensión según la invención. De hecho, por el contrario, inducen la agregación de las partículas coloidales en la formación de gel.

[0046] El caso de la presente invención es completamente diferente a la estabilización de ácido silícico monomérico y oligómeros previamente descritos. El ácido silícico coloidal forma nanopartículas mientras que el ácido monosilícico y oligómeros tienen tamaño de Ångstrom. Por tanto, la inhibición de la formación de silicio coloidal en las últimas preparaciones puede sólo ser satisfactoria cuando los humectantes ya están presentes a altas concentraciones durante la preparación e hidrólisis del precursor, produciendo una complejación con ácido silícico monomérico u oligómeros.

[0047] La estabilización del ácido silícico coloidal según la invención se realiza mediante atracción de los iones hidronio que rodean las bobinas o esferas de ácido silícico e inhibiendo la condensación de las nanopartículas en soles mayores y formación de gel. Estos coloides recientemente descritos no muestran picos en Q0 y Q1 en RMN ²⁹Si, mientras que Q2 está presente. Este espectro se parece al de la sílice biogénica, pero las partículas son mucho más solubles. Se observan picos múltiples anchos en la región de Q3 y Q4. Normalmente, el ácido monosilícico y disilícico muestran siempre picos Q0 y Q1 muy estrechos y sus oligómeros muestran distintos picos en Q1, Q2 y Q3 estrechos y combinaciones de los mismos y un pico en Q4 menor.

[0048] La disolución de la presente suspensión coloidal se produce rápidamente, en comparación con otros soles industriales, después de la dilución y a pH igual o superior a 3. La RMN ²⁹Si de la disolución diluida muestra claramente un pico estrecho en Q0 y Q1, típico de ácido monosilícico y ácido disilícico, a altas concentraciones de silicio, pero el procedimiento de azul de molibdeno es más apropiado para la detección de estos dos ácidos silícicos.

[0049] Además, la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal se estabiliza adicionalmente durante periodos prolongados (superiores a un año) mediante la adición de un estabilizador secundario que, como se indica anteriormente, es una sustancia atrayente de hidronio fuerte, soluble en agua y seleccionada preferentemente del grupo químico compuestos de poliéteres de glicol (propilenglicol, etc.) (polietilenglicoles), polisacáridos sulfatados, polímeros de ácido carboxílico y ácidos hidroxílicos o combinaciones de los mismos.

[0050] Con tales estabilizadores secundarios, la suspensión estable adquiere resistencia contra fuertes inductores de la polimerización tales como peróxidos (H₂O₂, ácido peracético y monopersulfatos, etc) y altas concentraciones minerales (sales de calcio, magnesio, estroncio, hierro, cobalto, boro, cobre, cinc, etc.).

[0051] La adición de molibdato a esta suspensión estable produce una coloración azul marino típica de la formación de complejos de ácido monosilícico sólo después de más de 1 año a temperatura ambiente.

[0052] El estabilizador secundario está presente en concentraciones que oscilan del 0,5% (peso/volumen) al 60% (peso/volumen), lo más preferentemente entre el 20 y el 50% (peso/volumen).

[0053] La combinación de estabilizadores primarios y secundarios puede reducir la concentración del estabilizador secundario.

[0054] La adición de tales atrayentes de hidronio produce un aumento de la estabilidad de la suspensión coloidal durante más de 3 años a 4°C y más de 2 años a 37°C.

[0055] Esta suspensión también es estable después de la adición de peróxido de hidrógeno que normalmente induce la formación de sol y gel. Hasta el 2,5% de peróxido de hidrógeno podría combinarse con 0,18 moles de Si y producir una suspensión estable durante 1 año a 25°C.

[0056] La suspensión de la presente invención se disuelve rápidamente tras la dilución en agua o una disolución acuosa en ácido monosilícico y disilícico a pH entre 2,5 y 9,5 y forma precipitaciones insolubles en agua o gel mediante reducción del contenido de agua a un contenido de agua libre final inferior al 20% (peso/volumen). Esta suspensión es completamente filtrable sobre filtro de 0,1 micrómetros (más del 98% de Si filtrable) y no filtrable sobre un filtro de MW 20.000 (menos del 20% de Si filtrable).

[0057] Por tanto, la presente invención describe por primera vez una preparación de ácido silícico coloidal biodisponible preparada a pH inferior a 0,9 y limitada en concentración de silicio. Esta suspensión coloidal es estable durante algún tiempo y se estabiliza adicionalmente mediante la adición de un estabilizador primario, tal como MSM, o un segundo estabilizador orgánico durante periodos prolongados de hasta más de un año a temperatura ambiente. Una mezcla de ambos tipos de estabilizadores produce estabilización prolongada.

[0058] El pH de la suspensión de la presente invención debe ser siempre inferior a 0,9, incluido cuando contenga

otros compuestos tales como los estabilizadores anteriormente mencionados y/u otras fuentes y/o nutrientes como se menciona más adelante. En presencia de estabilizadores, los nutrientes u otros compuestos pueden añadirse más fácilmente. Muchas adiciones pueden aumentar el pH valor, pero el pH nunca debe ser superior a 0,9 después de tal adición por motivos de estabilidad.

5 **[0059]** Tras la dilución de la suspensión en un medio acuoso, los compuestos biodisponibles de ácido mono y/o disilícico se forman gradualmente.

10 **[0060]** Ejemplos de suspensión de nanopartículas de ácido silícico coloidal:

15 1. 500 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 1,4% de silicio (peso/volumen) (Si 0,5 M) se mezclaron en un volumen igual de una disolución acuosa de 5% de ácido clorhídrico (ión hidronio aproximadamente 1,65 M) en el plazo de un minuto bajo agitación fuerte. El pH de la suspensión obtenida es inferior a 0,9. Esta suspensión es estable durante al menos 1 semana a 20°C o 4 semanas a 4°C.

20 2. 500 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 1,4% de silicio (peso/volumen) (Si 0,5 M) se mezclaron en un volumen igual de una disolución acuosa de 8% de ácido nítrico (ión hidronio aproximadamente 1,72 M) en el plazo de un minuto bajo agitación fuerte. El pH de la suspensión obtenida es inferior a 0,9. Esta suspensión es estable durante al menos 1 semana a 20°C o 4 semanas a 4°C.

25 3. La suspensión preparada como se ha descrito en el Ejemplo 1 se complementó con 12% de MSM una hora después del mezclado. Esta suspensión se almacenó a 15°C durante 3 meses sin pérdida de estabilidad (sin formación de gel).

30 4. 250 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 2,8% de silicio (peso/volumen) (Si 1 M) se mezclaron en un volumen igual de una disolución acuosa de 10% de ácido clorhídrico (ión hidronio aproximadamente 3,3 M) bajo agitación fuerte. Después de una hora la suspensión obtenida se diluyó con un volumen igual de polietilenglicol 400 como agente estabilizante El pH de la suspensión obtenida fue inferior a 0,9. Esta suspensión fue estable durante al menos 2 años a 25°C y 3 años a 4°C.

35 5. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se complementó con 0,5% de calcio (peso/volumen) como cloruro de calcio, 0,59% de magnesio (peso/volumen) como cloruro de magnesio, 0,5% de cinc (peso/volumen) como cloruro de cinc y 0,2% de selenio (peso/volumen) como seleniato. Esta suspensión muestra la misma estabilidad después de la adición de estas sales que la preparada y estabilizada como se ha indicado en el Ejemplo 4.

40 6. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se complementa con 1% de cobre (peso/volumen) como cloruro de cobre y se almacena a 25°C durante un año sin pérdida de estabilidad.

45 7. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se complementó con 0,5% de taurina (peso/volumen). Esta suspensión se almacenó a 25°C durante 2 años sin pérdida de estabilidad.

50 8. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se complementó con 1% de L-treonina (peso/volumen) y se almacenó a 4°C durante 18 meses. Esta suspensión no muestra pérdida de estabilidad.

55 9. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se complementó con 0,05% de licopeno (peso/volumen) y se almacenó a 20°C durante un año, sin pérdida de estabilidad y sin pérdida de actividad antimicrobiana.

60 10. 250 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 2,8% de silicio (Si 1 M) se mezclaron muy rápidamente en un volumen igual de una disolución acuosa de 16% de ácido nítrico (ión hidronio aproximadamente 3,5 M) bajo agitación fuerte. Después de una hora la suspensión se diluyó con un volumen igual de polietilenglicol 200 como agente estabilizante El pH de esta suspensión fue inferior a 0,9. Esta suspensión es estable durante al menos 2 años a 25°C.

65 11. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 10 se complementó con 0,5% de taurina (peso/volumen) y 0,01% de ácido fólico (peso/volumen) y se mantuvo a 4°C durante un año. La disolución no muestra pérdida de estabilidad.

12. 250 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 2,8% de silicio (Si 1 M) se mezclaron muy rápidamente en un volumen igual de una disolución acuosa de 10% de ácido clorhídrico (ión hidronio 3,3 M) bajo agitación fuerte. Después de una hora la suspensión se diluyó con un volumen igual de propilenglicol como agente estabilizante La suspensión fue estable durante al menos 2 años a 25°C.

13. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 12 se complementó con 0,3%

de calcio (peso/volumen) como cloruro de calcio, 0,3% de magnesio (peso/volumen) como cloruro de magnesio, 0,5% de cinc (peso/volumen) como cloruro de cinc y 0,1% de selenio (peso/volumen) como seleniato. La suspensión se almacenó a 4°C durante 2 años no mostrando pérdida de estabilidad.

5 14. 250 ml de disolución acuosa de silicato de potasio que contiene 2,8% de silicio (Si 1 M) se mezclaron muy rápidamente en un volumen igual de una disolución acuosa de 16% de ácido nítrico (ión hidronio 3,5 M) bajo agitación fuerte. Después de una hora la suspensión se diluyó con un volumen igual de propilenglicol como agente estabilizante. Esta suspensión fue estable durante al menos 2 años a 25°C.

10 15. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 14 se complementó con 1% de L-lisina (peso/volumen) y 1% de citrato de sodio (peso/volumen) y se almacenó a 25°C. Después de un año la disolución no mostró pérdida de estabilidad.

15 16. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 1 se diluyó cien veces en agua de grifo y se complementó con un volumen igual de una disolución acuosa de silicato que contenía 0,005% de Si produciendo una formulación de silicio biodisponible.

20 17. La suspensión preparada y estabilizada como se ha descrito en el Ejemplo 4 se diluyó en agua potable para un primer grupo de cerdos durante su periodo de crecimiento. El grado de dilución se adaptó cada semana al peso medio de los animales. La concentración útil fue 4 mg de Si/50 kg de peso corporal/día. Un segundo grupo de control de cerdos recibió agua potable no complementada con dicha suspensión. Después de 6 meses de cultivo, los cerdos se sacrificaron y muestras similares de su carne se analizaron para composición de ácidos grasos globales. El análisis de ácidos grasos demuestra un aumento de las concentraciones de ácidos grasos omega 3 en el primer grupo de cerdos complementado con silicio de la suspensión de nanopartículas de ácido silícico coloidal. La relación de ácidos grasos omega 6/omega 3 disminuyó de 11,2 a 3,8 en el primer grupo de cerdos tratado con silicio.

[0061] La suspensión estabilizada con hidronio según la invención se usa como fuente de silicio biodisponible para microorganismos, plantas, animales y seres humanos como tal en:

- 30
- Todo tipo de aguas (agua de grifo, potable para seres humanos y animales, agua mineral, destilada, de procedimiento, de ósmosis inversa, de lluvia, enriquecida, de río, océano, de la tierra, filtrada, de refrigeración, disoluciones, suspensiones, emulsiones acuosas y combinaciones de las mismas),
- 35
- Preparaciones biológicas,
 - Fertilizantes para plantas,
- 40
- Aditivos para piensos para animales,
 - Alimentos y suplementos alimenticios, concretamente suplementos alimenticios dietéticos para consumo humano,
- 45
- Productos nutricionales,
 - Suplementos de sustitución de alimentos nutricionales,
 - Mezclas de bebidas nutricionales,
- 50
- Todo tipo de bebidas,
 - Nutraceuticos,
 - Preparaciones de vitaminas y minerales,
- 55
- Píldoras nutricionales en la naturaleza de suplemento nutricional,
 - Aditivos nutricionales para su uso en alimentos,
- 60
- Alimentos y productos alimenticios,
 - Alimentos médicos, alimentos para bebés y alimentos geriátricos,
 - Alimento para dietas médicamente restringidas,
- 65
- Fármacos,

- Cosmocéuticos y como aditivo en su interior,

- 5
- Cosméticos, productos tópicos y de cuidado personal,
 - Compuestos farmacéuticos y sus diferentes composiciones,
 - Combinación con otros compuestos tales como antioxidantes, inhibidores enzimáticos, hormonas, etc.
- 10
- Combinación con diferentes fuentes (sales, óxidos, complejos, etc...) de Ca, K, Na, Mg, Mn, B, Li, Sr, Se, Mo, Fe, Co, Cu, Zn, Ti, Al, Ag, Cr, Si, P, S, N, F, Cl, Br, I.
 - Combinación con nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, hidrolizados de proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas y combinaciones de los mismos.
- 15

[0062] La suspensión estabilizada con hidronio también se usa para aplicaciones anticorrosivas como tal o en combinación con molibdatos u otros compuestos anticorrosivos tras la dilución.

20 **[0063]** Según otro aspecto, la presente invención proporciona además formulaciones de la suspensión estabilizada con hidronio diluida usada como suplemento alimenticio, nutracéutico, aditivo alimentario, preparación farmacéutica, formulación tópica, formulación higiénica, fertilizante concentrado y regulador del crecimiento, formulación fitoprotectora concentrada, formulación de silicio biodisponible concentrada para inducir procedimientos biológicos en plantas, animales, seres humanos y microorganismos. Uso de estas formulaciones en agua potable de animales y seres humanos o como fertilizante para plantas con el objetivo de aumentar la concentración de ácidos grasos omega 3 en estos organismos, en comparación con controles libres de formulación.

25

[0064] Según otro aspecto, la presente invención proporciona un polvo soluble que contiene silicio biodisponible y un procedimiento para preparar dicho polvo, a partir de la suspensión estable anteriormente desvelada.

30 **[0065]** El procedimiento se caracteriza por las siguientes etapas:

- 35 a) añadir un vehículo altamente soluble en agua a la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal que tiene un pH inferior a 0,9, una concentración de silicio molar entre 0,035 y 0,65, una concentración de agua libre de al menos el 30% (peso/volumen) y una relación entre concentraciones molares de ión hidronio y Si superior a 2 con el fin de que el vehículo absorba las nanopartículas de ácido silícico coloidal y
- b) evaporar el agua libre hasta que se obtenga un polvo.

40 **[0066]** La evaporación se hace sin usar ningún disolvente

[0067] Por tanto, una preparación especial a partir de la suspensión estabilizada con hidronio de ácido silícico o de la suspensión con el estabilizador primario produce un polvo que contiene ácido silícico biodisponible después de la adición de un vehículo que atrae, precipita y protege el coloide de ácido silícico durante la evaporación, particularmente a vacío.

45

[0068] Los aminoácidos, proteínas o poliaminas generalmente no estabilizan la suspensión de ácido silícico coloidal acuosa a pH inferior a 1,5 durante periodos prolongados. Por tanto, no se usan como estabilizadores primarios o secundarios. Sorprendentemente, la adición de un vehículo de poliamina, proteína o hidrolizado de proteínas a la suspensión de ácido silícico a pH inferior a 0,9 y a una alta concentración (superior o igual al 2% en peso/volumen), seguido de la rápida evaporación de esta suspensión, produce un polvo seco y soluble en agua. La evaporación puede realizarse por diferentes técnicas de evaporación rápida (eliminación rápida de agua libre), pero preferentemente por la técnica de liofilización después de congelar la proteína o una suspensión que contiene vehículo de hidrolizado de proteínas.

50

[0069] Debe enfatizarse que la evaporación de la suspensión de ácido silícico coloidal preparada sin el vehículo como control siempre produce una precipitación de ácido silícico insoluble.

55

[0070] Sin embargo, la adición de poliamina, proteína o hidrolizado de proteínas altamente concentrado también puede producir problemas de solubilidad a tan bajo pH y, por tanto, durante la evaporación, las proteínas pueden pegarse a las superficies (vidrio, plástico o metal). Sorprendentemente, la adición del estabilizador primario, particularmente metilsulfonilmetano MSM, junto con la poliamina - preferentemente con un peso molecular inferior a 300.000 - , proteína o hidrolizado de proteínas resuelve los problemas de solubilidad y produce un polvo más homogéneo y más fácil de eliminar. Por tanto, el procedimiento preferido para preparar el polvo de ácido silícico concentrado consiste en la adición del vehículo (poliamina, proteína o hidrolizado de proteínas) junto con el estabilizador primario, particularmente metilsulfonilmetano MSM, a concentraciones entre el 0,01% y el 20%

60

65

(peso/volumen). La concentración de vehículo en la suspensión acuosa es preferentemente entre el 2% y el 20% (peso/volumen). Las estructuras de ácido silícico coloidal se precipitan sobre el vehículo durante la evaporación sin formación de polímeros insolubles.

5 **[0071]** Tal polvo que contiene una alta concentración de silicio (entre el 0,1% y el 15%) puede usarse como suplemento alimenticio o como aditivos alimentarios o para pienso. El polvo es completamente soluble en agua purificada. Por ejemplo, 50 mg de polvo, obtenido a partir de la suspensión estabilizada con hidronio a pH < 0,9, usando un procedimiento de evaporación rápida y diluido en 10 ml de agua purificada, produce una disolución transparente con un pH entre 1,5 y 3.

10 **[0072]** La proteína o hidrolizado de proteínas se purifican a partir de plantas (guisantes, judía, cereales, frutos secos, semillas, soja, centeno, arroz...) o de origen animal (colágeno o hidrolizado de colágeno), tal como pollo, cerdo, ternero, vaca o pescado.

15 **[0073]** El espectro de RMN ²⁹Si del polvo es similar al de la suspensión coloidal de ácido silícico.

[0074] La suspensión estabilizada con hidronio según la invención, la formulación obtenida tras la dilución de dicha suspensión y el polvo obtenido a partir de dicha suspensión deshidratada puede complementarse con:

20 i - Micro- y macronutrientes tales como:

A) sales solubles y fuentes de macro- y microelementos y oligoelementos, diferentes fuentes (sales, ácidos, óxidos, complejos, etc...) de Ca, K, Na, Mg, Mn, B, U, Sr, Se, Mo, Fe, Co, Cu, Zn, Ti, Al, Ag, Cr, Si, P, S, N, F, Cl, Br, I, o mezclas de los mismos

25 B) nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas y combinaciones de los mismos, o mezclas de los mismos;

30 ii - activadores del crecimiento, fertilizantes, compuestos activos biológicos para la producción y protección de cultivos

iii - antioxidantes hidrófilos e hidrófobos tales como carotenoides, flavonoides, aditivos alimentarios aceptados, enzimas antioxidantes, ácido lipoico,...

iv - inhibidores enzimáticos, hormonas, antibióticos, u otros productos farmacéuticos

35 v - colorantes alimentarios, edulcorantes alimentarios y aromas alimentarios naturales y sintéticos o mezclas de los mismos.

[0075] Ejemplos de polvo que contiene silicio biodisponible

40 1. Un polvo blanco contiene 5,4% de Si (peso/peso) como ácido silícico coloidal y 71% de hidrolizado de colágeno de piel bovina. La preparación de la suspensión coloidal empezó con silicato de potasio alcalino. Se usó técnica de liofilización como técnica de evaporación

45 2. Un polvo blanco contiene 3,2% de Si (peso/peso) como ácido silícico coloidal, 52% de hidrolizado de colágeno de pescado y 32% de MSM. La preparación de la suspensión coloidal empezó con silicato de potasio alcalino. Se usó técnica de liofilización como técnica de evaporación

50 3. Un polvo blanco contiene 5,4% de Si (peso/peso) como silícico coloidal, 60% de hidrolizado de colágeno de cerdo y 18% de MSM. La preparación de la suspensión coloidal empezó con silicato de potasio alcalino. Se usó técnica de liofilización como técnica de evaporación

4. Un polvo blanco contiene 1,5% de Si (peso/peso) como silícico coloidal, 52% de hidrolizado de colágeno de pollo, 10% de MSM y 1% de cloruro de cinc. La preparación de la suspensión coloidal empezó con silicato de potasio alcalino. Se usó técnica de liofilización como técnica de evaporación.

55 5. Un polvo blanco contiene 5,4% de Si (peso/peso) como silícico coloidal, 62% de hidrolizado de colágeno de pescado, 12% de MSM y 0,5% de OPC (pro-antocianidinas oligoméricas). La preparación de la suspensión coloidal empezó con silicato de potasio alcalino. Se usó técnica de liofilización como técnica de evaporación.

60 **[0076]** 50 mg de polvo de los ejemplos anteriores se solubilizan completamente en 10 ml de agua purificada.

[0077] Según otro aspecto, la presente invención proporciona preparaciones o formas de dosificación que contienen el polvo, la formulación o la suspensión de la presente invención complementada como se ha mencionado anteriormente.

65 **[0078]** Preparaciones o formas de dosificación pueden ser formas de dosificación oral tales como cápsula, polvo, disolución, suspensión, comprimido, pastilla para chupar, película, gel suave, píldora, o pueden ser formas de

dosificación rectal tales como enema, supositorio, o pueden ser formas de dosificación tópica tales como crema, pomada, gel, pasta, polvo, linimento, loción, parche, apósito, o pueden ser formas farmacéuticas tales como ampolla, cápsula, crema, elixir, emulsión, grano, gota, espray, polvo, suspensión, jarabe, comprimido, pomada.

5 **[0079]** La preparación o formas de dosificación preferidas son:

- formas galénicas: cápsula, gel suave, pastilla para chupar comprimida, comprimido, supositorio, píldora recubierta de gelatina,

10 - formas galénicas o cosméticas tópicas: crema, gel, loción, pomada, linimento,

- formas médicas: apósito, ungüento, parche, gel.

15 **[0080]** Por ejemplo, la forma de dosificación oral para suplemento alimenticio es una cápsula que contiene el polvo de la presente invención y adicionalmente nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas (glucosamina, condroitina, ácido hialurónico, carnitina, ácidos orgánicos, compuestos de acetilo,...) y combinaciones de los mismos, o mezclas de los mismos.

20 **[0081]** Ejemplos de preparación para suplementos alimenticios, como cápsula que contiene polvo

1. Una cápsula contiene 200 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2 anteriormente mencionado, 200 mg de sulfato de condroitina y 400 mg de sulfato de glucosamina

25 2. Una cápsula contiene 200 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2, 100 mg de ácido hialurónico, 3 mg de boro como citrato de boro, 10 mg de cinc como citrato de cinc, 100 mg de ácido alfa-lipoico.

30 3. Una cápsula contiene 150 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2, 100 mg de ácido hialurónico, 200 mg de MSM, 100 mg de bromelaína, 3 mg de boro como citrato de boro y 2 mg de manganeso como citrato de manganeso.

4. Una cápsula contiene 250 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2, 50 microgramos de vitamina K2, 200 microgramos de ácido fólico y 100 mg de OPC.

35 5. Una cápsula contiene 150 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2, 100 mg de vitamina C (como ascorbato de calcio), 200 microgramos de biotina, 150 mg de resveratrol y 100 microgramos de selenio como seleniato.

6. Una cápsula contiene 150 mg del polvo descrito en el Ejemplo 2 y 500 mg de colágeno de pollo tipo II.

40 **[0002]** La suspensión que contiene nanopartículas de ácido silícico coloidal estabilizadas con hidronio de la presente invención, la formulación obtenida a partir de dicha suspensión diluida, el polvo obtenido a partir de dicha suspensión deshidratada y la preparación o forma de dosificación obtenida a partir de dicha suspensión, formulación o polvo puede usarse en todos los tipos de aplicaciones en los dominios de alimentos, medicina, agentes farmacéuticos, cosméticos.

45

50

55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal que tienen un pH inferior a 0,9, una concentración de silicio molar entre 0,035 y 0,65, una concentración de agua libre de al menos el 30% (peso/volumen) y una relación entre concentraciones molares de ión hidronio y Si superior a 2.
2. Una suspensión según la reivindicación 1, en la que las partículas en suspensión pasan a través de un filtro de 0,1 micrómetros, pero no son filtrables sobre un filtro de MW 20.000.
3. Una suspensión según la reivindicación 1 para la que RMN ²⁹Si muestra un espectro de sílice coloidal típico con un pico en Q2 bajo separado.
4. Una suspensión según la reivindicación 1 que comprende además un compuesto de azufre orgánico tal como MSM (dimetilsulfonilmetano) o DMSO (sulfóxido de dimetilo) como estabilizador, en concentraciones variables del 0,01 al 25% (peso/volumen).
5. Una suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4 que comprende además un estabilizador secundario que muestra las siguientes características: buena solubilidad en agua, fuerte atracción de hidronio y neutralizador de ROS (especies de oxígeno reactivas) que inducen la polimerización.
6. Una suspensión según la reivindicación 5, en la que el estabilizador secundario, presente en concentraciones que oscilan del 0,5% (peso/volumen) al 60% (peso/volumen), lo más preferentemente entre el 20 y el 50% (peso/volumen), está seleccionado del grupo químico compuestos de poliéteres de glicol (particularmente propilenglicol), polisacáridos sulfatados, polímeros de ácido carboxílico y ácidos hidroxílicos o combinaciones de los mismos.
7. Una suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 complementada con:
- i - Micro- y macronutrientes tales como:
 - A) sales solubles y fuentes de macro- y microelementos y oligoelementos, diferentes fuentes (sales, óxidos, complejos, etc...) de Ca, K, Na, Mg, Mn, B, Li, Sr, Se, Mo, Fe, Co, Cu, Zn, Ti, Al, Ag, Cr, Si, P, S, N, F, Cl, Br, I, o mezclas de los mismos
 - B) nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas (glucosamina, condroitina, ácido hialurónico, carnitina, ácidos orgánicos, compuestos de acetilo,...) y combinaciones de los mismos, o mezclas de los mismos;
 - ii - activadores del crecimiento, fertilizantes, compuestos activos biológicos para la producción y protección de cultivos
 - iii - antioxidantes hidrófilos e hidrófobos tales como carotenoides (beta-caroteno, luteína, licopeno, zeaxantina,...), flavonoides (quercetina, hesperetina, luteolina, rutina...), aditivos alimentarios aceptados, enzimas antioxidantes, ácidos fenólicos, ácido lipoico, Co-Q10...
 - iv - inhibidores enzimáticos, hormonas, antibióticos, u otros productos farmacéuticos
 - v - colorantes alimentarios, edulcorantes alimentarios y aromas alimentarios naturales y sintéticos, o mezclas de los mismos.
8. Formulación que comprende ácido monosilícico y/o ácido disilícico que consiste en la suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 diluida en un ambiente acuoso.
9. Formulación según la reivindicación 8 complementada con:
- i - Micro- y macronutrientes tales como:
 - A) sales solubles y fuentes de macro- y microelementos y oligoelementos, diferentes fuentes (sales, óxidos, complejos, etc...) de Ca, K, Na, Mg, Mn, B, Li, Sr, Se, Mo, Fe, Co, Cu, Zn, Ti, Al, Ag, Cr, Si, P, S, N, F, Cl, Br, I, o mezclas de los mismos
 - B) nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas (glucosamina, condroitina, ácido hialurónico, carnitina, ácidos orgánicos, compuestos de acetilo,...) y combinaciones de los mismos, o mezclas de los mismos;
 - ii - activadores del crecimiento, fertilizantes, compuestos activos biológicos para la producción y protección de cultivos.
 - iii - antioxidantes hidrófilos e hidrófobos tales como carotenoides (beta-caroteno, luteína, licopeno, zeaxantina,...), flavonoides (quercetina, hesperetina, luteolina, rutina...), aditivos alimentarios aceptados,

enzimas antioxidantes, ácidos fenólicos, ácido lipoico, Co-Q10...

iv - inhibidores enzimáticos, hormonas, antibióticos, u otros productos farmacéuticos

v - colorantes alimentarios, edulcorantes alimentarios, emulsionantes alimentarios y aromas alimentarios naturales y sintéticos,

5 o mezclas de los mismos.

10. Procedimiento para preparar una suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal según la reivindicación 1 que tiene una concentración de silicio molar final Y comprendida entre 0,035 y 0,65, comprendiendo el procedimiento las etapas de:

- 10
- proporcionar una disolución de silicio inorgánico u orgánico acuosa que tiene un silicio molar de 2Y;
 - diluir dos veces dicha disolución de silicio inorgánico u orgánico acuosa añadiéndola a una disolución ácida acuosa cuya cantidad de ácido está determinada con el fin de obtener una disolución acidificada Y que tiene un pH inferior a 0,9 y una relación entre concentraciones molares de iones hidronio y Si que es al menos 2;
 - 15 - agitar, durante o después de la adición, hasta que se obtiene la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal.

11. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende las siguientes etapas:

- 20
- a) Proporcionar una disolución alcalina fuerte inorgánica acuosa,
 - b) Determinar la concentración de silicio molar final Y
 - c) Diluir la disolución alcalina, en la medida de lo posible en agua purificada, produciendo una concentración de silicio molar de 2Y y preferentemente a temperatura < 30°C
 - d) Valorar la cantidad de ácido necesaria para neutralizar la disolución diluida a pH 7,0
 - 25 e) Calcular la cantidad de ácido necesaria alcanzar adicionalmente un pH inferior a 0,9 y para alcanzar la relación de al menos 2 entre la concentración molar de iones hidronio y silicio.
 - f) Preparar una disolución acuosa apropiadamente acidificada y,
 - g) Mezclar rápidamente la disolución diluida en la disolución acuosa apropiadamente acidificada hasta obtener dicha suspensión coloidal estable de nanopartículas de ácido silícico.

12. Procedimiento según la reivindicación 10 que comprende las siguientes etapas:

- 30
- a) Proporcionar un compuesto de silicio orgánico,
 - b) Determinar la concentración de silicio molar final Y,
 - 35 c) Tomar un volumen del compuesto a diluir en agua acidificada produciendo una concentración de silicio de 2Y molar,
 - d) Añadir lentamente el volumen del compuesto con agitación y/o sonicación en agua acidificada a pH 0,9 y continuar hasta la hidrólisis completa,
 - e) Diluir la disolución obtenida dos veces con agitación con agua acidificada que contiene el ácido complementario para alcanzar la relación entre iones hidrógeno y concentraciones molares de silicio, permaneciendo el pH de esta disolución inferior a 0,9, hasta obtener dicha suspensión coloidal estable de nanopartículas de ácido silícico.

13. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 12 en el que ácidos minerales fuertes usados están seleccionados entre: HCl, H₃PO₄, H₂SO₄ y HNO₃.

14. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 11 ó 13 en el que silicatos o sales de silicio completamente solubilizadas se usan como compuestos de silicio inorgánico.

15. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 12 ó 13 en el que disoluciones de silicio orgánico usadas son disoluciones acuosas de compuestos de silicio orgánico hidrolizables, lo más preferentemente alcoxisilanos o ésteres alquílicos de ácido monosilícico (Si(OR)₄), Si(OR)₃OH, Si(OR)₂(OH)₂, SiOR(OH)₃ en las que R es un compuesto de alquilo inferior.

16. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 15 que comprende una etapa de adición a dicha suspensión de un estabilizador primario que es un compuesto de azufre orgánico tal como MSM (metilsulfonilmetano) o DMSO (sulfóxido de dimetilo), en concentraciones variables del 0,01 al 25% (peso/volumen), particularmente con el fin de obtener una suspensión de nanopartículas de ácido silícico coloidal estabilizadas durante periodos de tiempo de al menos 4 semanas.

17. Procedimiento según una cualquiera de las reivindicaciones 10 a 16 que comprende una etapa de adición de un estabilizador secundario, que es una sustancia atrayente de hidronio fuerte, soluble en agua y seleccionada preferentemente del grupo químico compuestos de poliéteres de glicol (propilenglicol, etc.), polisacáridos sulfatados, polímeros de ácido carboxílico y ácidos hidroxílicos o combinaciones de los mismos, particularmente con el fin de obtener una suspensión de nanopartículas de ácido silícico coloidal estabilizadas durante periodos superiores a un año.

18. Procedimiento para preparar la formulación según la reivindicación 8, que comprende la etapa de disolver en agua o disolución acuosa la suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7.
- 5 19. Suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 para su uso en un tratamiento médico como fuente de ácido mono y disilícico.
20. Uso de la suspensión estable según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6 para aplicaciones anticorrosivas como tal o en combinación con molibdatos u otros compuestos anticorrosivos tras la dilución.
- 10 21. Formulación según la reivindicación 8 ó 9 para su uso en un tratamiento médico como formulación de silicio biodisponible concentrada.
22. Procedimiento para preparar un polvo soluble que contiene silicio biodisponible, a partir de la suspensión estable según la reivindicación 1, caracterizado por las siguientes etapas:
- 15 a) añadir un vehículo altamente soluble en agua a la suspensión estable de nanopartículas de ácido silícico coloidal que tiene un pH inferior a 0,9, una concentración de silicio molar entre 0,035 y 0,65, una concentración de agua libre de al menos el 30% (peso/volumen) y una relación entre concentraciones molares de ión hidronio y Si superior a 2 con el fin de absorber y precipitar las nanopartículas de ácido silícico coloidal y
- 20 b) evaporar el agua libre hasta obtener un polvo.
23. Procedimiento según la reivindicación 22, caracterizado porque la etapa de añadir el vehículo comprende la adición de un compuesto orgánico de azufre, particularmente metilsulfonilmetano (MSM), con el fin de aumentar la solubilización del vehículo, preferentemente hasta concentraciones del 20% (peso/volumen).
- 25 24. Procedimiento según las reivindicaciones 22 ó 23, caracterizado porque el vehículo es una proteína, polipéptido, hidrolizado de proteínas, una poliamina - preferentemente con un peso molecular inferior a 300.000 - o mezclas de los mismos.
- 30 25. Procedimiento según una cualquiera reivindicaciones 22 a 24, caracterizado porque el vehículo se añade lentamente a la suspensión de ácido silícico con agitación hasta la solubilización completa del vehículo a una concentración final superior al 2% (peso/volumen), preferentemente superior al 8% (peso/volumen), porque el pH se corrige eventualmente hasta que sea inferior a 0,9, porque la suspensión obtenida se estabiliza durante algunas horas y porque el agua libre de la suspensión se evapora por una técnica de deshidratación rápida; tal como
- 35 evaporación a vacío o liofilización hasta obtener el polvo soluble.
26. Polvo que contiene nanopartículas de ácido silícico coloidal, preparado mediante el procedimiento de una cualquiera de las reivindicaciones 22 a 25, que tiene una concentración de silicio entre el 0,05% y el 15% (peso/peso).
- 40 27. Polvo según la reivindicación 26 que contiene del 1,5% al 8% (peso/peso) de Si como ácido silícico coloidal, del 50% al 75% (peso/peso) de hidrolizado de colágeno y del 10% al 35% (peso/peso) de metilsulfonilmetano (MSM)
- 45 28. Polvo según la reivindicación 26 ó 27 que contiene adicionalmente:
- i - Micro- y macronutrientes tales como:
- A) sales solubles y fuentes de macro- y microelementos y oligoelementos, diferentes fuentes (sales, óxidos, complejos, etc..) de Ca, K, Na, Mg, Mn, B, Li, Sr, Se, Mo, Fe, Co, Cu-, Zn, Ti, Al, Ag, Cr, Si, P, S, N, F, Cl, Br, I, o mezclas de los mismos
- 50 B) nutrientes tales como azúcares, grasas, proteínas, ácidos nucleicos, vitaminas, aminoácidos, extractos de plantas, macromoléculas biológicas, metabolitos de plantas primarios y secundarios, compuestos de rutas biológicas (glucosamina, condroitina, ácido hialurónico, carnitina, ácidos orgánicos, compuestos de acetilo,...) y combinaciones de los mismos, o mezclas de los mismos;
- 55 ii - activadores del crecimiento, fertilizantes, compuestos activos biológicos para la producción y protección de cultivos.
- iii - antioxidantes hidrófilos e hidrófobos tales como carotenoides (beta-caroteno, luteína, licopeno, zeaxantina,...), flavonoides (quercetina, hesperetina, luteolina, rutina...), aditivos alimentarios aceptados,
- 60 enzimas antioxidantes, ácidos fenólicos, ácido lipoico, Co-Q10...
- iv - inhibidores enzimáticos, hormonas, antibióticos, u otros productos farmacéuticos
- v - colorantes alimentarios, edulcorantes alimentarios, emulsionantes alimentarios y aromas alimentarios naturales y sintéticos,
- o mezclas de los mismos.
- 65

29. Forma de dosificación que contiene una suspensión según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 7 o una formulación según una cualquiera de las reivindicaciones 8 ó 9 o un polvo según una cualquiera de las reivindicaciones 26 a 28.

5 30. Forma de dosificación según la reivindicación 29 como cápsula, gel suave, pastilla para chupar comprimida, comprimido, supositorio, píldora recubierta de gelatina, crema, gel, loción, pomada, linimento, apósito, ungüento, parche.

10

15

20

25

30

35

40

45

50

55

60

65