

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 564 040**

51 Int. Cl.:

**B82B 3/00** (2006.01)

**B01J 13/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **15.02.2008 E 08712519 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.01.2016 EP 2132134**

54 Título: **Método para producir una disolución coloidal de nanopartícula de metal y nanopartícula de metal obtenida de ese modo**

30 Prioridad:

**15.03.2007 KR 20070025423**

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

**17.03.2016**

73 Titular/es:

**YOON, EUI-SIK (100.0%)  
310 HBI HANYANG UNIV. SA 1-DONG SANGROK-  
GU ANSAN CITY  
GYEONGGI-DO 426-791, KR**

72 Inventor/es:

**YOON, EUI-SIK**

74 Agente/Representante:

**GONZÁLEZ PALMERO, Fe**

ES 2 564 040 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

Método para producir una disolución coloidal de nanopartícula de metal y nanopartícula de metal obtenida de ese modo.

5

**Campo técnico**

La presente invención se refiere a un método de producción de una disolución coloidal de nanopartículas de metal. Más específicamente, la presente invención se refiere a un método de producción de una disolución coloidal de nanopartículas de metal, en el que las nanopartículas de metal dispersas en la disolución coloidal son ultra finas y mantienen su estabilidad en la disolución presentando de ese modo un efecto farmacológicamente eficaz cuando se administran al organismo y los metales se excretan fuera del organismo a través de la orina sin acumulación en el organismo de modo que no son nocivas para el organismo.

10

15 **Técnica anterior**

Recientemente, partículas ultra finas de metal, es decir, nanopartículas de metal como material funcional tienen un creciente interés y están realizándose diversos estudios sobre las partículas en el campo de la medicina como también en los campos de la electricidad, la electrónica, la mecánica y los metales, etc.

20

En un estudio de nanopartículas de metal en el campo de la medicina, Dykman L.A., *et al.*, realizaron un estudio inmunizando conejos y ratones con diversos antígenos presentes en la naturaleza junto con una disolución coloidal de oro, y encontraron que la disolución coloidal de oro mejoró la inmunidad contra los antígenos. Mientras tanto, se notificó que el coloide de oro fomenta la producción de anticuerpos más rápida y eficazmente, en comparación con un sistema de refuerzo inmunitario convencional que usa una composición que se compone de antígeno y adyuvante. En vista de estos informes, parece que el coloide de oro puede adoptarse para mejorar las respuestas inmunitarias, tales como concentración de lisozima en la sangre, actividad de las proteínas del sistema del complemento como también actividades bactericidas y fagocíticas. Además, la administración de coloide de oro junto con hapteno o antígeno completo a animales experimentales indujo la producción de anticuerpos que tenían una alta actividad (L. A. Dykman, M. V. Sumaroka, S. A. Staroverov, I. S. Zaitseva, y V. A. Bogatyrev, *Biology Bulletin*, vol. 31, n.º 1. 2004, 75-79).

25

30

El profesor Sr. Hyung Sun Yoon (Departamento de Ciencia de Fermentación y Alimentos, Seoul University of Venture & Information) sugirió el mecanismo del oro contra la inflamación. Notificó que el oro bloquea el sistema de transmisión de señales del "receptor de tipo toll" que es importante en el sistema inmunitario del organismo, inhibiendo de ese modo la inflamación. Específicamente, el receptor de tipo toll actúa como sistema de defensa inicial cuando bacterias, virus, etc. atacan al organismo e induce respuestas inmunitarias innatas y adquiridas inhibiendo de ese modo la aparición de enfermedades. Sin embargo, cuando el sistema inmunitario del receptor de tipo toll está sobrecargado, se produce inflamación. En este caso, el oro bloquea la transmisión de señales del receptor de tipo toll que pueden provocar inflamación, dando como resultado antiinflamación.

35

40

En el caso nanopartículas de platino, se sabe que eliminan radicales libres mediante una acción catalítica. Se encontró la utilidad de nanopartículas de platino para el tratamiento de trastornos cardiovasculares provocados por síndrome metabólico en un experimento modelo de ratón.

45

En la 21ª Reunión Científica de la Sociedad Internacional de Hipertensión celebrada en Fukuoka, investigadores que pertenecen al departamento de medicina interna del riñón y secreción interna en el hospital de la Universidad de Tokio notificaron que nanopartículas de platino eliminan especies reactivas de oxígeno (ROS) mediante una respuesta catalítica *in vitro*. Además, los investigadores construyeron un modelo animal de síndrome metabólico alimentando modelos murinos de obesidad (ratón db/db) con dietas con alto contenido en sal y administrando angiotensina II que eleva la tensión arterial, dando como resultado de ese modo hipertensión y, después de eso, se observó el cambio del modelo durante 4 semanas, mientras se administraban diariamente nanopartículas de platino junto con agua. Como resultado de esto, la tensión arterial sistólica fue de 113 mmHg en los ratones normales, de 136 mmHg en los ratones modelo a los que no se les administraron nanopartículas de platino y de 129 mmHg en los ratones modelo a los que se les administraron nanopartículas de platino. El valor del colesterol fue de 150 mg/dl en los ratones normales, de 151 mg/dl en los ratones a los que no se les administraron nanopartículas de platino y de 140 mg/dl en los ratones a los que se les administraron nanopartículas de platino. Además, en el aspecto de histología, se redujo la fibrosis de la arteria coronaria en un 50%. Basándose en esos resultados, concluyeron que las nanopartículas de platino son un material antioxidante para eliminar especies activas de oxígeno que dañan los órganos internos.

50

55

60

Tal como se mostró anteriormente, está saliendo a la luz el hecho de que pueden aplicarse eficazmente oro, platino, hierro, calcio, magnesio, zinc, cobre, etc. al campo de la medicina. Mientras tanto, para que las nanopartículas de metal ejerzan eficazmente sus efectos farmacológicos sin dañar el cuerpo humano, se necesita lo siguiente: las nanopartículas de metal que se administran al organismo no tienen impurezas que dañen el organismo, el tamaño

65

de las partículas es ultra fino y las partículas no se acumulan en el organismo y mantienen de manera estable un estado de dispersión de modo que se excretan fácilmente del organismo a través de la orina.

5 Los métodos de preparación de nanopartículas de metal se clasifican en tres grupos de métodos físicos, métodos químicos y métodos electrolíticos.

10 El método físico incluye un método de vaporización en el que se vaporiza el metal en la condición de vapor o baja presión y después se condensa, un método de atomización en el que se dispersa metal fundido en gas, etc., un método de dispersión eléctrica en el que se genera un arco entre metales en el aire o gas, etc. Pero, el coste de producción es demasiado alto y la productividad es muy baja, y por tanto no se adopta normalmente el método

15 El método químico incluye un método de reducción con gas en el que se reduce una sal sólida con hidrógeno, monóxido de carbono, etc. a temperaturas por debajo del punto de fusión, un método de reacción en fase gaseosa en el que se reduce un vapor de cloruro de metal con hidrógeno, monóxido de carbono, etc., un método de precipitación en el que se reduce un ión de metal y se precipita después como metal, etc. Sin embargo, aunque este método se prefiere más en la producción a gran escala en comparación con el método físico, hay algunos inconvenientes: el proceso es complejo; es difícil evitar la incorporación de impurezas; cuando se forman nanopartículas, es difícil impedir la no uniformidad y el engrosamiento de partículas debido a una reacción química no homogénea; y ya que se usan inevitablemente sustancias nocivas en la mayoría de las reacciones químicas, el ser humano se ve afectado por efectos secundarios y, por tanto, el método químico no es adecuado para un medicamento.

20 Mientras tanto, en el método electrolítico, se disponen de manera opuesta electrodos de metal en una disolución electrolítica acuosa en la que se disuelven sales de metal y se proporciona corriente continua o corriente alterna. Después, se reducen los iones de metal en la disolución para extraer nanopartículas de metal, y se separan los depósitos mediante sedimentación, filtración, etc. y después se secan para producir nanopartículas de metal. Por ejemplo, la publicación de solicitud de patente coreana abierta a consulta por el público n.º 10-2004-105914 da a conocer un método de corriente continua y la publicación de solicitud de patente japonesa abierta a consulta por el público n.º (Hei)4-157193 describe un método de corriente alterna.

30 El documento US 5 925 463 A da a conocer un método de producción de un coloide de metal en el que se disponen un ánodo de metal y un cátodo de metal en un disolvente orgánico, aprótico en el que se disuelven sales de metal y se aplica una corriente al ánodo y al cátodo mientras se agita la disolución orgánica, aprótica, caracterizado por la adición de sales de tetraalquilamonio a la disolución orgánica, aprótica.

35 Tal como se describió anteriormente, según el método de preparación de nanopartículas de metal mediante electrólisis, pueden obtenerse partículas relativamente finas sin impurezas, en comparación con el método químico o físico. Por tanto, las nanopartículas de metal que se aplican para un medicamento se preparan normalmente mediante el método electrolítico, las partículas se dispersan en agua pura o la otra disolución para obtener una disolución coloidal de las partículas, y se administra la disolución coloidal mediante inyección u otros métodos tales como administración oral.

45 Mientras tanto, el tamaño de las nanopartículas de metal reducidas en una disolución electrolítica acuosa es muy fino, y por tanto la atracción de Van der Waals tiene un efecto sobre las partículas, dando como resultado la acumulación de partículas vecinas. Es muy difícil de separar de nuevo las partículas acumuladas.

## Divulgación

50 [Problema técnico]

En el método electrolítico convencional para la preparación de nanopartículas de metal, con el fin de minimizar la aglomeración de las partículas y obtener partículas finas, se agita la disolución electrolítica acuosa mediante ultrasonificador, agitador, etc. Sin embargo, no puede impedirse completamente la aglomeración de las nanopartículas de metal por atracciones entre partículas, y por tanto el tamaño de las partículas preparadas mediante el método convencional no es adecuado para aplicaciones en un medicamento. Además, en el caso de que las partículas preparadas estén contenidas en agua pura, líquido para fármacos, etc., las partículas tienden a acumularse y engrosarse con el paso del tiempo debido a atracciones entre partículas.

60 Además, el proceso de precipitación y secado supone mucho tiempo y coste. Cuando se administran al organismo, las partículas preparadas tienen que disolverse en agua pura o la otra disolución para producir una disolución coloidal, lo que también eleva el coste para la preparación de la disolución coloidal de nanopartículas de metal.

[Solución técnica]

65 La presente invención se ha realizado en un intento de solucionar los problemas anteriores del método electrolítico convencional para la preparación de nanopartículas de metal, y un objeto es proporcionar un método de producción

de una disolución coloidal de nanopartículas de metal, que inhibe la aglomeración de las nanopartículas de metal extraídas en la disolución electrolítica acuosa durante el proceso de preparación debido a atracciones entre moléculas minimizando de ese modo el tamaño de las nanopartículas de metal dispersas en la disolución coloidal, e impide el engrosamiento de las partículas por aglomeración de las nanopartículas de metal, cuando se administran al organismo o aun cuando la disolución se mantiene durante un tiempo prolongado, manteniendo de ese modo el estado disperso de manera estable.

Otro objeto de la presente invención es proporcionar un método de producción de una disolución coloidal de nanopartículas de metal que puede administrarse inmediatamente tras la preparación de las partículas sin llevar a cabo los procesos de precipitación y secado.

Aún otro objeto de la presente invención es proporcionar nanopartículas de metal que pueden mantener un estado disperso de manera estable sin aglomeración de las partículas cuando se administran al organismo o se forma una disolución coloidal.

### Descripción de los dibujos

La figura 1 es una fotografía de microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de oro que se prepararon mediante la adición de polisorbato 20 tal como se describe en el ejemplo 3.

La figura 2 es una fotografía de microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de platino preparadas según el ejemplo 6.

[Mejor modo]

En un intento de prevenir la aglomeración de nanopartículas de metal en una disolución electrolítica acuosa debido a atracciones entre partículas, los presentes inventores encontraron que cuando se incorpora un polisorbato en una disolución electrolítica acuosa, puesto que la superficie externa de las partículas extraídas se recubre con el polisorbato, puede impedirse completamente la aglomeración de las partículas por las atracciones sin que se vean afectadas de manera adversa la ionización y deposición de las nanopartículas de metal.

En una realización, la presente invención proporciona un método de producción de una disolución coloidal de nanopartículas de metal en el que se disponen de manera opuesta un par de electrodos de metal en una disolución electrolítica acuosa en la que se disuelve la sal de metal y se aplica una corriente a los dos electrodos mientras se agita la disolución electrolítica acuosa usando medios de agitación de modo que se reducen los iones de metal en la disolución para extraer nanopartículas de metal, en el que el método se caracteriza por la adición de polisorbato a la disolución electrolítica acuosa para recubrir la superficie de nanopartículas de metal extraídas en la disolución, impidiendo de ese modo la aglomeración de las nanopartículas de metal.

Según el presente método, tal como se comentó anteriormente, debido al recubrimiento de la superficie de las nanopartículas de metal extraídas, puede impedirse completamente la acumulación de las nanopartículas de metal por atracciones entre moléculas sin que se vean afectadas de manera adversa la ionización y extracción de las partículas. Es decir, el polisorbato actúa como agente dispersante, y por tanto se mantienen de manera estable partículas ultra finas con un tamaño de aproximadamente 3 nm en la disolución electrolítica acuosa y se inhibe el engrosamiento de las partículas por la acumulación de las nanopartículas de metal aun cuando se almacenen durante un tiempo prolongado, manteniendo de ese modo el estado disperso de las partículas de manera estable.

El tamaño de las partículas es ultra fino. Además, las partículas no se acumulan en el organismo y pueden mantener de manera estable el estado de dispersión. Por tanto, se administran al organismo, pueden presentar eficazmente sus efectos farmacológicos y excretarse fácilmente del cuerpo a través de la orina.

El polisorbato usado en el presente método incluye uno cualquiera de polisorbato 20, 60, 65 y 80. La cantidad de polisorbato añadida a la disolución electrolítica acuosa es del 0,005% en peso al 5% en peso. Si la cantidad de adición está por debajo del 0,005% en peso, es difícil conseguir apropiadamente el efecto de prevención de la acumulación basándose en el recubrimiento de las partículas. Si la razón de polisorbato está por encima de un determinado valor, el efecto de prevención de la aglomeración de las nanopartículas de metal no aumenta más y el tamaño de las partículas se mantiene de manera constate. Si se añade polisorbato en una cantidad de más del 5% en peso, se forma espuma en la disolución, se reduce la cantidad de extracción de nanopartículas de metal y se produce un olor desagradable, los que hace que la aplicación de las partículas a un medicamento sea inadecuada.

Normalmente, las nanopartículas de metal depositadas en la disolución electrolítica acuosa mediante un método electrolítico precipitan y se secan, y se almacenan y distribuyen en un estado de polvo. Con el fin de administrarlas al organismo, se disuelven de nuevo generalmente en agua pura o la otra disolución. Dadas las circunstancias, los presentes inventores han llevado a cabo muchos experimentos durante un tiempo prolongado sobre diversos metales con la suposición de que si una disolución coloidal de nanopartícula de metal mantiene de manera estable su estado de dispersión tras almacenarse durante un tiempo prolongado y la sal de metal usada para la preparación

de la disolución electrolítica acuosa no es nociva para el organismo, la disolución coloidal preparada *per se* puede aplicarse directamente al organismo como medicamento a través de inyección o administración oral sin realizar un proceso engorroso tal como precipitación, secado, etc.

5 Como resultado de esto, los presentes inventores han encontrado que en casos en los que se aplican sales de metales alcalinos tales como citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de litio, ascorbato de sodio, etc. como sal de metal, pueden extraerse eficazmente nanopartículas de metal y puede prepararse una disolución coloidal de nanopartículas de metal que no es nociva.

10 La disolución coloidal de nanopartículas de metal preparada según el método anterior tiene la ventaja de que puesto que la sal de metal alcalino no es nociva para el organismo y las nanopartículas de metal preparadas apenas se aglomeran en la disolución, la disolución puede mantener un estado coloidal estable aun cuando se almacene durante un tiempo prolongado y, por tanto, sin ningún proceso independiente de precipitación o secado, puede aplicarse al organismo como medicamento a través de inyección o administración oral.

15 A continuación en el presente documento, se ilustrará la presente invención en detalle con referencia a los ejemplos.

Ejemplo 1

20 Con el fin de estudiar la dispersión de nanopartículas de metal que se prepararon mediante la aplicación de una corriente alterna tras añadir un agente dispersante, se disolvió citrato de sodio en agua para preparar una disolución electrolítica acuosa. A la disolución electrolítica acuosa se le añadió cada uno de un agente dispersante diferente. Es decir, se añadió cada uno de polisorbato 20, 60, 65, 80, carboximetilcelulosa y poliacrilato de sodio en una cantidad del 0,01% para preparar 6 tipos de disoluciones electrolíticas acuosas. Tras empapar un par de electrones de oro (Au) en cada una de las disoluciones electrolíticas acuosas, se aplicó una tensión de 10 V que está por encima de la energía de ionización durante 20 horas mientras se agitaba la disolución, para producir nanopartículas de metal. Para impedir que la temperatura de la disolución electrolítica acuosa aumentara excesivamente debido al calor producido durante la electrólisis, se dispuso un conducto de enfriamiento dentro de la disolución, manteniendo de ese modo la temperatura por debajo de 90°C.

30 Ejemplo 2

35 Con el fin de estudiar la dispersión de nanopartículas de metal que se prepararon mediante la aplicación de una corriente alterna para producir las partículas y posteriormente la adición de un agente dispersante, se disolvió citrato de sodio en agua para preparar seis disoluciones acuosas electrolíticas. Tras empapar un par de electrones de oro (Au) en cada una de las disoluciones electrolíticas acuosas, se aplicó una tensión de 10 V que está por encima de la energía de ionización durante 20 horas mientras se agitaba la disolución, para producir nanopartículas de metal. A las seis disoluciones coloidales de nanopartículas se les añadió cada uno de un agente dispersante diferente. Es decir, se añadió cada uno de polisorbato 20, 60, 65, 80, carboximetilcelulosa y poliacrilato de sodio en una cantidad del 0,01%. Para impedir que la temperatura de la disolución electrolítica acuosa aumentara excesivamente debido al calor producido durante la electrólisis, se dispuso un conducto de enfriamiento dentro de la disolución, manteniendo de ese modo la temperatura por debajo de 90°C.

45 La tabla 1 muestra las propiedades de las disoluciones coloidales de las nanopartículas de oro preparadas en los ejemplos 1 y 2.

[Tabla 1]

Agente dispersante	Extracción de partículas tras la adición de agente dispersante			Adición de agente dispersante tras la extracción de partículas		
	Tamaño de partícula medio (nm) ± error estándar	Dispersión (observación tras 30 días)	Color	Tamaño de partícula medio (nm) ± error estándar	Dispersión (observación tras 30 días)	Color
Polisorbato 20	2,1±0,45	excelente	morado	15±11	poco precipitado	rojo
Polisorbato 60	3,2±0,51	excelente	morado	21±13	poco precipitado	rojo
Polisorbato 65	3,6±0,49	excelente	morado	18±10	poco precipitado	rojo
Polisorbato 80	3,3±0,44	excelente	morado	17±11	poco precipitado	rojo
Carboximetilcelulosa	155±52	gel observado y precipitado	negro	25±19	poco precipitado	rojo
Poliacrilato de sodio	225±73	precipitado	negro	23±18	poco precipitado	rojo

50 Tal como se muestra en la tabla anterior, en el caso en el que se extraen nanopartículas de metal mediante la aplicación de una tensión tras añadir el agente dispersante de polisorbato, pudo obtenerse la mejor calidad de

disolución coloidal. El tamaño de las partículas estaba por debajo de 3 nm, las partículas eran ultra finas y mostraban una alta dispersión, y el color de las partículas de oro era morado que es el color en partículas de oro que tienen un tamaño por debajo de 5 nm.

5 Sin embargo, se observó que la carboximetilcelulosa y el poliacrilato de sodio no funcionan como agente dispersante. Las partículas preparadas precipitaron y eran negras. Se supone que la carboximetilcelulosa y el poliacrilato reaccionaron con citrato de sodio en un campo eléctrico para sintetizar un tercer material.

10 En el ejemplo 2, en el que se añade un agente dispersante tras extraer nanopartículas de metal, se mantuvo poca dispersión, pero las partículas crecieron en tamaño durante la deposición. El tamaño promedio de las partículas fue de 15 a 25 nm. Parece que las partículas extraídas entraron en contacto entre sí en ausencia de agente dispersante y se aglomeraron por las atracciones entre partículas creciendo de ese modo en tamaño.

15 Ejemplo 3

Con el fin de estudiar el cambio de la dispersión de nanopartículas de metal según la cantidad de adición de agente dispersante, mientras se variaba la cantidad de polisorbato añadida a una disolución electrolítica acuosa en la que se disuelve el citrato de sodio desde el 0,005 hasta el 5%, se preparó una disolución coloidal de nanopartículas de oro, en la que se usaron electrodos de oro, se agitó la disolución electrolítica acuosa durante la extracción, se mantuvo la temperatura de la disolución electrolítica acuosa por debajo de 90°C, y se aplicó una corriente alterna de 20 V.

20 La tabla 2 muestra el tamaño promedio de las partículas coloidales de oro según el cambio del tipo y la cantidad de agente dispersante.

25

[Tabla 2]

Agente dispersante	Cantidad de adición de agente dispersante (%)						
	0,005	0,01	0,05	0,1	0,2	0,3	5
Polisorbato 20	4,2±0,63	2,1±0,45	1,5±0,35	0,78±0,25	0,79±0,23	0,77±0,23	0,78±0,21
Polisorbato 60	5,3±0,68	3,2±0,51	2,5±0,39	1,75±0,27	1,73±0,36	1,71±0,25	1,75±0,19
Polisorbato 65	5,6±0,57	3,6±0,49	2,7±0,41	1,78±0,33	1,76±0,31	1,80±0,40	1,72±0,35
Polisorbato 80	5,1±0,55	3,3±0,44	2,3±0,32	1,79±0,29	1,76±0,38	1,75±0,36	1,71±0,24

30 Tal como se muestra en la tabla 2, a medida que aumenta la cantidad de agente dispersante añadida, se reduce el tamaño de las partículas de oro preparadas. En el caso en el que se añadió el 0,005% en peso de agente dispersante, el tamaño de partícula fue de 4,2 a 5,6 nm. Cuando se añadió el agente dispersante en una cantidad del 0,1% en peso o más, el tamaño de partícula fue casi constante. Cuando se añadió el agente dispersante en una cantidad del 5% en peso, el tamaño de partícula fue de 0,78 a 1,75 nm. Sin embargo, cuando se añadió polisorbato en una cantidad de más del 5% en peso, se formó espuma en la disolución, se redujo la cantidad de extracción de nanopartículas de metal y se produce un olor desagradable, lo que hace que la aplicación de las partículas a un medicamento sea inadecuada.

35 Por tanto, se prefiere añadir el agente dispersante en una cantidad de desde el 0,005% en peso hasta el 5% en peso.

40

La figura 1 es una fotografía de microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de oro preparadas mediante la adición del 0,01% en peso de polisorbato 20 tal como se describe en el ejemplo 3.

45 Ejemplo 4

Con el fin de estudiar la dispersión y el tamaño de nanopartículas de metal según el cambio de temperatura del electrolito, mientras se variaba la temperatura desde 80 hasta 100°C, se preparó una disolución coloidal de nanopartículas de oro, en la que se dispuso una bobina de enfriamiento dentro de una disolución electrolítica acuosa y se controló la temperatura cambiando la cantidad de agua corriente. Se usó como agente dispersante el 0,1% en peso de polisorbato 20, se agitó la disolución electrolítica acuosa durante la extracción y se aplicó una corriente alterna de 20 V durante 20 horas.

50 La tabla 3 muestra el tamaño y la dispersión de nanopartículas de oro según el cambio de temperatura.

55

[Tabla 3]

Temperatura	Tamaño de partícula medio (nm) ± error estándar	Dispersión (observación tras 30 días)
80°C	0,76±0,30	excelente
85°C	0,75±0,33	excelente

90°C	0,78±0,25	excelente
95°C	0,81±0,25	excelente
98°C	0,91±0,36	excelente
100°C	1,5±0,42	poco precipitado

Tal como se muestra en la tabla 3, a medida que aumenta la temperatura de la disolución electrolítica acuosa, aumenta el tamaño de partícula. Parece que la velocidad de movimiento de las partículas dispersas en la disolución aumenta con el aumento en la temperatura y, por tanto, aumenta la frecuencia de colisión entre partículas, dando como resultado el aumento del tamaño de partícula. A una temperatura de 100°C, se produjo poca precipitación debido a la frecuencia de colisión aumentada de las partículas.

Ejemplo 5

Usando la cantidad de adición de agente dispersante y la temperatura que se determinan basándose en el resultado obtenido a partir del ejemplo 4 y aplicando una corriente continua, se preparó una disolución coloidal de nanopartículas de oro para determinar si la disolución mantiene de manera estable su dispersión. Se disolvió citrato ácido de sodio en agua y se añadió cada uno de polisorbato 20, 60, 65 y 80 en una cantidad del 0,01%. Tras empapar un par de electrodos de oro en cada una de las disoluciones electrolíticas acuosas, se aplicó una corriente continua de 20 V durante 20 horas con una temperatura de 95°C para preparar de ese modo una disolución coloidal de nanopartículas de oro.

La tabla 4 muestra el tamaño del coloide de nanopartículas de oro preparado mediante la aplicación de una corriente continua y la dispersión de la disolución coloidal.

[Tabla 4]

Agente dispersante	Extracción de partícula tras la adición de agente dispersante		
	Tamaño de partícula medio (nm) ± error estándar	Dispersión (observación tras 30 días)	Color
Polisorbato 20	3,2±0,54	excelente	morado
Polisorbato 60	4,2±0,41	excelente	morado
Polisorbato 65	4,1±0,43	excelente	morado
Polisorbato 80	4,7±0,54	excelente	morado

La tabla 4 presenta el tamaño promedio de las partículas y la dispersión de la disolución coloidal preparada según el ejemplo 5. El tamaño de partícula preparado según este ejemplo es mayor que el de las partículas preparadas mediante la aplicación de una corriente alterna en aproximadamente 1 nm, pero la dispersión y el color eran excelentes, lo que indica que el coloide de nanopartículas puede prepararse con una corriente continua.

Ejemplo 6

Usando la cantidad de adición de agente dispersante y la temperatura que se determinan basándose en el resultado obtenido a partir del ejemplo 4, se preparó una disolución coloidal de nanopartículas de platino. Se disolvió citrato ácido de sodio en agua y se añadió polisorbato 20 en una cantidad del 0,01%. Tras empapar un par de electrodos de platino en la disolución electrolítica acuosa, se aplicó una corriente alterna de 20 V durante 20 horas con una temperatura de 95°C, para preparar de ese modo una disolución coloidal de nanopartículas de platino.

La figura 2 es una fotografía de microscopía electrónica de transmisión de nanopartículas de platino preparadas según el ejemplo 6. El tamaño de las partículas preparadas era de aproximadamente 2 nm, lo que indica que las partículas se dispersan bien en la disolución mediante polisorbato 20. Por tanto, las condiciones anteriores para la dispersión son adecuadas también para la preparación de nanopartículas de platino.

Además, en un experimento que usa un par de electrodos de oro/platino como electrodos de metal, se preparó la disolución coloidal en la que se dispersan juntos oro y platino.

Aplicabilidad industrial

Tal como se dio a conocer anteriormente, el método de la presente invención proporciona una disolución coloidal de nanopartículas de metal en la que están dispersadas de manera estable nanopartículas de metal. Aun cuando la disolución coloidal se almacene durante un tiempo prolongado, se impide el engrosamiento de las nanopartículas de metal debido a aglomeración y, por tanto, la disolución coloidal puede mantener un estado coloidal estable. Además, sin ningún proceso independiente de precipitación o secado, puede administrarse la disolución coloidal al organismo como medicamento a través de inyección y administración oral.

Aun cuando la descripción anterior se centre en la aplicación de nanopartículas de metal a un medicamento, resultará fácilmente evidente para cualquier experto en la técnica que la característica o mérito de la presente invención no se limita a la aplicación de nanopartículas de metal como medicamento.

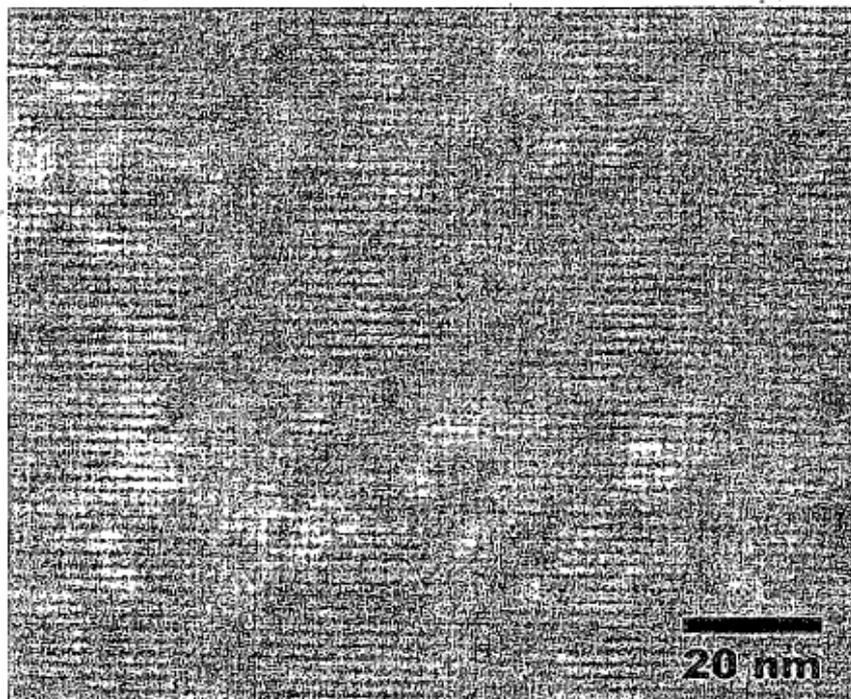
**REIVINDICACIONES**

- 5 1. Método de producción de una disolución coloidal de nanopartículas de metal en el que se disponen de manera opuesta un par de electrodos de metal en una disolución electrolítica acuosa en la que se disuelven sales de metal y se aplica una corriente a los dos electrodos mientras se agita la disolución electrolítica acuosa usando medios de agitación de modo que los iones de metal en la disolución se reducen para extraer nanopartículas de metal, caracterizado por la adición de polisorbato a la disolución electrolítica acuosa para recubrir la superficie de las nanopartículas de metal extraídas en la disolución, impidiendo se ese modo la aglomeración de las nanopartículas de metal.
- 10 2. Método según la reivindicación 1, en el que uno o más polisorbatos seleccionados del grupo que consiste en polisorbato 20, 60, 65 y 80 se añaden en una cantidad del 0,005% en peso al 5% en peso a la disolución electrolítica acuosa.
- 15 3. Método según la reivindicación 1 ó 2, en el que las sales de metal disueltas en la disolución electrolítica acuosa comprenden una o más sales de metales alcalinos seleccionadas del grupo que consiste en citrato de sodio, citrato de potasio, citrato de litio y ascorbato de sodio.

**FIG. 1**



**FIG. 2**



**FIG. 3**

