

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 605 627**

51 Int. Cl.:

**C09D 201/00** (2006.01)

**C09D 5/02** (2006.01)

**A01N 25/00** (2006.01)

**C08L 101/00** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **20.03.2013** **E 13403001 (4)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **31.08.2016** **EP 2647680**

54 Título: **Método para fabricar dispersiones de nanopartículas metálicas y productos obtenidos de éste**

30 Prioridad:

**03.04.2012 DE 102012006640**

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

**15.03.2017**

73 Titular/es:

**THÜRINGISCHES INSTITUT FÜR TEXTIL- UND  
KUNSTSTOFF-FORSCHUNG E.V. (100.0%)  
Breitscheidstrasse 97  
07407 Rudolstadt, DE**

72 Inventor/es:

**GLADITZ, MICHAEL;  
REINEMANN, STEFAN y  
LÄRZ, ANDREAS**

74 Agente/Representante:

**MIR PLAJA, Mireia**

**Observaciones:**

**Véase nota informativa (Remarks, Remarques o  
Bemerkungen) en el folleto original publicado por  
la Oficina Europea de Patentes**

**ES 2 605 627 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 fabricar dispersiones de nanopartículas metálicas y productos obtenidos de éste

5 **[0001]** La presente invención se refiere a un método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas, compuestas por macromoléculas dendríticas anfífilas y nanopartículas metálicas, preferentemente nanopartículas de cobre. Debido a su composición, los compuestos se caracterizan por unas excelentes propiedades funcionales; por encima de todo, presentan unas actividades antibacteriana, fungicida y algucida enormemente elevadas, con lo cual la invención abarca también su uso como agente antimicrobiano potente. Estos compuestos pueden presentar otras propiedades funcionales, tales como, por ejemplo, conductividad eléctrica, propiedades magnéticas y catalíticas, entre otras. Además de la síntesis y la caracterización de estos compuestos, la invención se refiere adicionalmente a su uso para recubrimientos superficiales antimicrobianos o para incorporación a materiales y equipos, por ejemplo, en el campo de la medicina.

15 **Técnica anterior**

**[0002]** Debido a su solubilidad y su dispersibilidad, la producción estable y libre de aglomerados, de nanopartículas metálicas, y su procesabilidad, siguen constituyendo un problema serio en muchos campos de aplicación. Este problema fundamental se extiende desde aplicaciones técnicas tales como, por ejemplo, catalizadores, capas transparentes conductoras y tintas conductoras, fluidos magnéticos, pasando por aplicaciones biotecnológicas y médicas, tales como biosensores o sistemas de transporte de sustancias novedosos, hasta aplicaciones en el sector de los biomateriales, tales como, por ejemplo, la generación de superficies de material biomimético y estéril, así como superficies con propiedades bioadhesivas especiales. Además del problema intrínseco de la tendencia a aglomerarse y la compatibilidad matricial limitada de las nanopartículas metálicas nativas, en el caso de partículas que se obtienen a partir de iones metálicos bi- y tri-valentes, se produce un problema fundamental de inestabilidad debido a la dismutación. El alcance y la cinética de este fenómeno aumentan sustancialmente a medida que se reduce el tamaño de las partículas.

**[0003]** Particularmente cuando se consideran composiciones de materiales con un efecto microbicida, las patentes DE 10 2007 026397 y EP 1 958 624 describen polímeros dendríticos como soportes para iones metálicos biocidas, preferentemente iones de plata monovalentes o iones de cobre bivalentes. Al mismo tiempo, el documento DE 10 2007 026397 señala que, aunque solamente durante un periodo breve de tiempo, estos compuestos de nanocomplejos iónicos pueden presentar una actividad antimicrobiana extraordinariamente elevada, pero para obtener una actividad duradera son más adecuadas mezclas con sistemas de partículas metálicas, ya que, de esta manera, se puede lograr un mayor efecto depósito. Por ello, los compuestos de nanocomplejos iónicos de este tipo ven fuertemente limitadas sus aplicaciones. Para superar esta limitación, el documento DE 10 2008 031310 da a conocer un método, basado también en arquitecturas de soporte dendríticas, para la producción de dispersiones de nanopartículas de material con distribuciones monomodales muy estrechas del tamaño de las partículas y su aplicación como agentes antimicrobianos, en donde las nanopartículas son preferentemente nanopartículas de plata o mezclas de nanopartículas de plata y cobre.

**[0004]** No obstante, existen muchas aplicaciones en las cuales no se utiliza plata, ya sea por motivos del coste o por motivos de salud y/o medioambientales. En este caso, el método descrito en el documento DE 10 2008 031310 no resulta satisfactorio ya que las nanopartículas de cobre producidas de esta manera, debido simplemente a las condiciones de síntesis, tienden a degradarse rápidamente por su nobleza inferior a la plata y su posterior dismutación. Además, las nanopartículas monodispersas y embebidas intramolecularmente, que se producen según la manera mencionada, presentan una naturaleza bastante hidrófoba, y por lo tanto sus propiedades de solubilidad y dispersión junto con su compatibilidad matricial dan como resultado una limitación a sistemas lipófilos.

50 **Objetivo de la invención**

**[0005]** Por tanto, uno de los objetivos de la invención se sitúa en el problema técnico de desarrollar un método adecuado y, partiendo de iones metálicos bivalentes y de valencia superior, así como polímeros de soporte dendríticos, proporcionar nanopartículas metálicas, en particular compuestos de nanopartículas de cobre no covalentes, en donde no surjan las desventajas antes mencionadas, y que se caractericen en particular, por una vida de almacenamiento prolongada, así como una compatibilidad con sustancias poliméricas, y que se puedan utilizar, entre otras aplicaciones, como agentes antimicrobianos potentes con un efecto duradero de amplio espectro.

**[0006]** La solución a este problema técnico se logra por medio de las características esenciales que se pueden discernir a partir de las reivindicaciones de patente correspondientes a la exposición de esta invención. Durante el transcurso de las investigaciones en relación con la invención, se ha revelado sorprendentemente que la reducción de complejos metálicos iónicos, partiendo de arquitecturas poliméricas dendríticas como soportes macromoleculares, ligandos quelatos y agentes complejantes en un medio adecuado y con calentamiento por radiación de microondas, da como resultado composiciones de nanopartículas no iónicas estables con una distribución definida y característica de tamaño de las partículas. Por contraposición a la técnica anterior, en la exposición de la invención, se pueden producir, no solo

composiciones principalmente hidrófilas, sino también composiciones de partículas anfífilas con propiedades de solubilidad y dispersión significativamente mejores, lo cual tiene una importancia enorme con respecto a su alta compatibilidad matricial así como con respecto a la modificación de sustancias basadas en polímeros (recubrimientos, compuestos).

5

**[0007]** Debido a la especial química de superficies y a la ausencia de residuos iónicos, las nanopartículas metálicas presentan una estabilidad comparativamente alta ante una rápida degradación como consecuencia de los efectos de una dismutación, y por lo tanto presentan una mejor funcionalidad a largo plazo, un mayor efecto depósito, y un efecto depósito y una acción biológica más elevados. Además, esta propiedad también puede resultar altamente significativa para aplicaciones técnicas, tales como sistemas eléctricamente conductores o magnéticos. En los campos de aplicación que se han mencionado, juegan un papel decisivo con respecto a la funcionalidad, el tamaño y la distribución del tamaño de las partículas, además de su pureza y estabilidad. Se puede aprovechar una mezcla de partículas con diferentes tamaños medios de las partículas, con el fin de ajustar las propiedades de liberación y la actividad a largo plazo, en relación con materiales biológicamente activos basados en partículas metálicas activas en términos microbicidas. No obstante, los efectos del tamaño y estructurales del tipo mencionado se aprovechan incluso en el campo del diseño de estructuras conductoras (redes de percolación) para aplicaciones técnicas.

10

15

**[0008]** Como ya se ha mencionado, las partículas producidas de acuerdo con el método de la invención están compuestas por un material polimérico dendrítico y partículas metálicas embebidas intra-moleculares con un tamaño definido, en donde este producto presenta una distribución bimodal del tamaño para las nanopartículas metálicas.

20

**[0009]** El material polimérico dendrítico es una macromolécula dendrítica parcialmente modificada, basada en poliéster, poliéter, poliglicerina, poliglicerol, polioliol, poliamida o poliamida, o combinaciones de los mismos, tales como, por ejemplo, poliamidoamina o poliesteramida. Uno de los polímeros dendríticos particularmente preferido es una poliamina o polietilenimina altamente ramificada o hiper-ramificada (abreviada habitualmente como PEI).

25

**[0010]** El material polimérico dendrítico tiene un grado de ramificación de entre el 50 % y el 100 %, y un peso molecular de entre 5.000 y 50.000 g/mol.

30

**[0011]** El polímero dendrítico se modifica mediante modificación polímero-análoga de los grupos extremos reactivos accesibles con residuos alifáticos, ramificados o aromáticos, preferentemente con n-alquilos con una longitud de cadena de entre 6 y 24 átomos de carbono o combinaciones de n-alquilos con diferentes longitudes. El grado de modificación (X) con respecto al número total nominal de grupos extremos (N) del material polimérico dendrítico está entre 30 %  $\leq$  X  $\leq$  90 %; particularmente de forma preferente, X = entre 50 % y 70 % de N.

35

**[0012]** La modificación se puede llevar a cabo tal como se describe en las fuentes antes mencionadas. El material polimérico dendrítico modificado presenta propiedades anfífilas ya que tiene fracciones (segmentos) tanto polares como no polares en su arquitectura macromolecular. Las propiedades anfífilas son críticas en relación con las propiedades de solubilidad y dispersibilidad del subsiguiente producto en partículas. Preferentemente, al menos con respecto a su uso como agente antimicrobiano y biocida, la solubilidad en agua no es demasiado elevada. No obstante, el método conocido para la síntesis de nanopartículas metálicas asistida por microondas, da como resultado productos/compuestos hidrosolubles (M. Tsuji, M. Hashimoto, Y. Nishizawa, M. Kubokawa y T. Tsuji: *Microwave-Assisted Synthesis of Metallic Nanostructures in Solution*. Chem. Eur. J. 2005, 11, 440 a 452). Para producir los compuestos no covalentes según la invención, se usa un polímero de soporte anfífilo y dendrítico hidrófobo hacia el exterior, de manera que, tras la reducción completa del compuesto precursor mediante una combinación de un proceso de polioliol y el uso adicional de un agente reductor, se obtiene un producto en partículas anfífilo pero en gran medida insoluble en agua.

40

45

**[0013]** Tras la disolución o dispersión homogénea del polímero dendrítico previamente modificado, en un medio adecuado A (con un punto de ebullición 1), un medio no polar o polar aprótico o una mezcla de los mismos con una polaridad adecuada, o un disolvente prótico, particularmente de forma preferente 1-propanol ó 2-propanol, el compuesto precursor metálico en forma de un precursor de iones metálicos (por ejemplo, una sal) se adiciona a la solución o dispersión que se produce. A este respecto, la relación molar de los grupos funcionales (Z) en el esqueleto del polímero dendrítico para complejar los iones metálicos que se disocian y el total de los iones metálicos absorbidos en el mecanismo de formación del complejo ( $Me^{x+}$ ) es crítica (relación de carga). La relación de carga Z:  $Me^{x+}$  está en el intervalo de 64:1 a 2:1, preferentemente en el intervalo de 16:1 a 4:1. La unión gradual y completa de los iones metálicos precursores al polímero de soporte dendrítico en el medio A (con el punto de ebullición 1) se puede llevar a cabo a una temperatura en el intervalo desde la temperatura ambiente hasta por debajo de la temperatura de ebullición del medio A, usando cualesquiera técnicas de agitación o dispersión conocidas en la materia. De forma particularmente preferente, el compuesto precursor se disuelve a temperatura ambiente y/o asistido con la ayuda de ultrasonidos.

55

60

**[0014]** En la etapa subsiguiente, la solución o dispersión de iones metálicos bivalentes y de valencia superior, preferentemente aniones metálicos bivalentes, tales como iones de cobre, por ejemplo, complejados con polímeros de soporte dendríticos, que se produce según la manera mencionada, se combina con una solución B (con un punto de

5 ebullición 2 que está sustancialmente por encima del punto de ebullición 1 del medio A) de un agente reductor adecuado, de forma particularmente preferentemente y por fosfito de sodio, en un disolvente prótico, en particular etilenglicol. A y B se combinan preferentemente por agitación a temperatura ambiente bajo una atmósfera inerte (por ejemplo, en una atmósfera de nitrógeno) o mediante soplado en un gas inerte a temperatura ambiente. La relación molar del agente reductor con respecto a los iones metálicos producidos por las soluciones A y B es crítica. Está entre 1:1 y 10:1, de forma particularmente preferente entre 2:1 y 4:1.

10 **[0015]** A continuación, la mezcla producida y homogeneizada de esta manera, formada a partir de las soluciones o dispersiones A y B, se calienta y se mantiene bajo una atmósfera de gas inerte (por ejemplo, con una corriente de nitrógeno) y bajo una presión reducida, definida, en un horno de microondas, a una frecuencia que es típicamente 2,45 GHz, con movimiento de agitación o usando otro tipo adecuado de dispositivo mezclador empleado de forma rutinaria con la tecnología de microondas, hasta que se produzca la ebullición.

15 En una realización particularmente preferida, la mezcla se calienta inicialmente a la temperatura de ebullición del medio A, la cual está por debajo de la temperatura de ebullición 2 del medio B. A continuación, la evaporación del medio A que tiene lugar se puede controlar ajustando la presión (vacío). El medio A que se evapora de esta manera se puede recuperar a partir de la corriente de gas residual de la cámara de microondas utilizando un equipo que es conocido en la técnica y de uso rutinario. Después de la evaporación completa del medio A, la dispersión en este momento concentrada se calienta adicionalmente a la temperatura de ebullición 2 del medio B o a una temperatura de reacción constante por debajo de esta temperatura, la cual queda fijada por la entalpía del sistema de reacción total y la presión del entorno/atmosférica. La potencia de microondas utilizada en este caso está normalmente en el intervalo de 80 a 850 vatios. El cambio de color observado de la solución/dispersión, provocado por la reducción de los iones metálicos complejados, puede actuar como indicador para el progreso de la reacción. No obstante, se puede establecer y ejecutar un régimen fijo de temperatura/tiempo, determinado en función del volumen utilizado y de la potencia de microondas. Si no, entonces, para completar la reducción, normalmente se continúa con el calentamiento durante un máximo de 5 minutos más allá del primer instante de cambio de color. A este respecto, el movimiento de agitación y la homogeneidad de la mezcla de reacción son críticos y se deben garantizar tomando medidas apropiadas. Así mismo, la viscosidad de la dispersión del producto que se forma es crítica para completar la reacción de reducción y la uniformidad del producto en partículas de la invención. Se puede influir en ello según una manera conocida por aquellos versados en la materia, por un lado con la concentración de partida de las soluciones/dispersiones de A y B, o por otro lado adicionando agentes de procesado y agentes auxiliares adecuados.

35 Los iones metálicos adecuados incluyen  $\text{Cu}^{2+}$ ,  $\text{Sn}^{2+}$ ,  $\text{Ni}^{2+}$ ,  $\text{Pd}^{2+}$ ,  $\text{Pt}^{2+}$ ,  $\text{Co}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{2+}$ ,  $\text{Zn}^{2+}$ ,  $\text{Fe}^{3+}$ ,  $\text{Mo}^{3+}$ ,  $\text{Cr}^{3+}$ ,  $\text{Nb}^{3+}$  o mezclas o aleaciones de los mismos.

40 El procedimiento de acuerdo con la invención que se ha descrito significa que puede llevarse a cabo una reacción de reducción entre el compuesto de polímero dendrítico anfífilico-complejo metálico, disuelto en el medio A, y el agente reductor disuelto en el medio B. Para iniciar la reacción de reducción, los reactivos deben poder interactuar a un nivel molecular, lo cual no se produce a temperatura ambiente debido a la diferencia de solubilidad del compuesto del polímero dendrítico anfífilico-complejo metálico y el agente reductor. Únicamente el calentamiento del medio A hasta el punto de ebullición y su evaporación posibilita la unión del compuesto del polímero dendrítico anfífilico-complejo metálico con el agente reductor en el medio B, y así, tras alcanzar la temperatura de ebullición del medio B, la habilitación de la reducción completa de los iones metálicos. Únicamente con la completa reducción de todos los iones metálicos puede evitarse la dismutación rápida, y por lo tanto pueden producirse productos nanométricos con propiedades estables y reproducibles.

50 **[0016]** No obstante, el simple mezclado de las soluciones no desencadena una reacción de reducción. Incluso cuando se usa una mezcla de medios en la que el medio B solo tiene una temperatura de ebullición ligeramente superior a la del medio A, no se produce una reacción de reducción o esta última se produce de manera incompleta.

55 La reducción completa de los iones metálicos principalmente en la solución A como complejos, cerca de la temperatura de ebullición 2 del medio B o exactamente en esta última, en donde el propio medio B también puede presentar propiedades de reducción, se lleva a cabo usando un agente reductor adecuado o una combinación de agentes reductores. La idoneidad se determina por las propiedades de solubilidad y la potencia de reducción. Son ejemplos de agentes reductores adecuados el borohidruro de sodio, el trietilborohidruro de litio (superhidruro), el fosfito diácido de sodio, el hipofosfito de sodio monohidrato o la hidrazina. Preferentemente, se usa hipofosfito de sodio disuelto en etilenglicol.

60 De esta manera, no solamente se pueden producir productos en partículas eficaces en términos microbicidas, preferentemente basados en cobre y/o cinc, sino que también pueden producirse productos magnéticos y paramagnéticos y/o conductores, por ejemplo con partículas formadas a partir de hierro, cobalto, níquel así como mezclas y sus aleaciones, y productos catalíticamente activos, por ejemplo, con partículas de paladio o platino.

**[0017]** Los productos en partículas que se pueden obtener utilizando el método antes descrito se caracterizan también por sus propiedades anfífilas y de insolubilidad en agua, además de una distribución de las partículas preferentemente bimodal. Además, en estructuras poliméricas dendríticas pueden embeberse metales bivalentes y también de valencia superior, de una manera estable.

5

**[0018]** La dispersión del producto obtenida de acuerdo con el método según la invención o bien se puede usar directamente para el procesado y la producción, por ejemplo, de un recubrimiento de polímero biocida o una sustancia polimérica, entre otros, en forma de una resina, en donde preferentemente el medio es parte del sistema de formato de la resina, o bien el producto en partículas se puede aislar mediante extracción del medio de dispersión restante. La extracción del medio de dispersión se puede llevar a cabo usando métodos que son conocidos en la técnica, por ejemplo, mediante precipitación y re-cristalización, centrifugado y/o secado a temperaturas elevadas al vacío. El producto en partículas obtenido de esta manera se puede incorporar al volumen de una sustancia, preferentemente una sustancia polimérica, mediante moldeo por extrusión en fusión, moldeo por inyección, colada, hilatura en solución o fusión o posteriormente, por ejemplo, mediante impregnación a presión o con inmersión.

10

15

En otra realización, se lleva a cabo un aislamiento directamente en combinación con el proceso de moldeo mediante extrusión, concretamente mediante desgasificación al vacío durante la composición/extrusión.

En otra realización, el medio B se transforma mediante reacciones químicas adecuadas, tales como una reacción de esterificación con la ayuda de enlazadores adecuados, agentes extendedores de cadena y/o reticulantes, en un polímero o un componente de un material de polímero matricial, lo cual puede conducir a la producción de masas termoplásticas posiblemente con estructuras reticuladas parcialmente. Esto se podría llevar a cabo usando métodos conocidos para extrusión reactiva o por transformación reactiva, por ejemplo en una unidad de autoclave o amasamiento.

20

25

**[0019]** Además, la invención se refiere a un producto (partículas sólidas o dispersión) compuesto por un material polimérico dendrítico y partículas metálicas embebidas inter- e intra-moleculares o depositadas, con un tamaño definido, en donde este producto tiene en particular una distribución bimodal del tamaño, y se refiere también a sus usos adicionales como agente biocida, incluyendo:

30

- aplicaciones en el campo de la protección de maderas
- aplicaciones en plásticos rellenos con componentes de madera (por ejemplo, compuestos de plástico y madera)
- aplicaciones en plásticos que contienen fibras naturales
- aplicaciones para la prevención y eliminación de moho en adhesivos, abrillantadores, revestimientos de paredes, colorantes, lechadas o sellantes
- aplicaciones como componente de materiales anti-incrustantes
- aplicaciones en el campo de la cosmética, tal como en cremas y emulsiones
- aplicaciones en el sector de la medicina, tal como en cremas, emulsiones, apósitos, catéteres, y estructuras laminadas y textiles
- aplicaciones en el tratamiento/descontaminación de aguas y la prevención de biopelículas
- aplicaciones para combatir la Legionella y algas
- aplicaciones para combatir virus.

35

40

**[0020]** Ejemplos de otros posibles usos para el producto de acuerdo con la invención (partículas sólidas o dispersiones, compuestas por un material polimérico dendrítico y partículas metálicas embebidas inter- e intra-moleculares o depositadas, de un tamaño definido, en donde el producto en particular tiene una distribución bimodal del tamaño) son los siguientes:

45

- uso en la producción de estructuras eléctricamente conductoras
- uso en la producción de estructuras magnéticas
- aplicaciones de catalizadores
- aplicaciones de pigmentos, sensores y marcadores
- uso en sistemas para reconocimiento de identidades
- uso en los campos de la tecnología de filtraciones, membranas y catalizadores

50

**[0021]** A este respecto, el producto según la invención se puede adicionar, por ejemplo, a una tinta, una pasta de impresión o formulaciones similares, con el fin de producir las estructuras antes mencionadas.

55

**[0022]** A continuación, con la ayuda de 3 figuras, se ilustrarán las propiedades particulares de la composición según la invención.

60

**[0023]** La Figura 1 muestra una distribución típica del tamaño de las partículas para una composición de partículas de cobre producida de acuerdo con la invención, y que se cuantifica evaluando varias imágenes de un microscopio electrónico de transmisión. Puede observarse claramente la distribución bimodal del tamaño de las nanopartículas de

cobre obtenidas según la invención, con dos fracciones de banda estrecha que no se solapan en su distribución del tamaño.

**[0024]** La Figura 2 ilustra la estabilidad de las composiciones de nanopartículas según la invención, con cobre, como ejemplo (a), por contraposición a una dispersión de la misma concentración sin la adición de un material polimérico dendrítico adecuado en calidad de agente complejante y plantilla/soprote o estabilizador en el ejemplo (b). Las imágenes se registraron 74 días después de producir las dispersiones.

**[0025]** La Figura 3 muestra un diagrama de difracción de rayos X típico, de un producto de partículas de cobre anfílicas bimodales y no hidrosolubles según la invención, medido utilizando WAXS con el haz de Cu K $\alpha$ . El difractograma es característico de la estructura cristalina del cobre y aporta evidencias de la producción de nanopartículas metálicas estables. El espectro no se modificó y se registró inmediatamente después de producir el producto en partículas utilizando el método según la invención o después de 1.000 h de almacenamiento climatizado del producto en partículas aislado, con lo cual se pone de manifiesto la vía de almacenamiento sin variación de las características del producto.

**[0026]** A continuación se describirá la invención con la ayuda de algunos ejemplos ilustrativos los cuales están destinados a clarificar el concepto de la invención sin limitarlo en modo alguno.

## Ejemplos

### Ejemplo 1:

#### Producción de un producto en partículas de acuerdo con la invención, en forma de una dispersión

**[0027]** Una solución o dispersión A formada a partir de polietilenimina, modificada al 50 % con ácido n-hexadecanoico, se produjo en 2-propanol, con movimiento de agitación, a temperatura ambiente. A continuación, se adicionó una cantidad adecuada de precursor metálico, por ejemplo, acetato de cobre, en una relación Z:Cu<sup>2+</sup> = 8:1, y la misma se agitó hasta que el compuesto se disolvió por completo o los iones de cobre se habían complejado. La formación de un complejo de Cu<sup>2+</sup>-amina se puede discernir por la intensiva coloración azul y también se puede determinar de manera cualitativa, por ejemplo, utilizando mediciones de UV/VIS por medio de la extinción a aproximadamente 605 nm, y de manera cuantitativa mediante comparación con una curva de calibración adecuada.

**[0028]** Además, se produjo una solución B formada a partir de un agente reductor adecuado, en este caso hipofosfito de sodio, por ejemplo, en glicol, mediante movimiento de agitación a temperatura ambiente. La concentración de la solución se fijó de tal manera que, tras el mezclado subsiguiente de las soluciones A y B, se obtuviera una relación de agente reductor a iones de cobre de 2:1. A este respecto, la relación en volumen del medio A con respecto al medio B se puede variar en función de las propiedades deseadas; preferentemente, está entre 1 a 1 y 10 a 1, en donde esta última queda únicamente limitada por la solubilidad del agente reductor o el complejo de iones metálicos en el medio correspondiente, así como la viscosidad y la homogeneidad de la mezcla que va quedando cada vez más concentrada durante el calentamiento por microondas.

**[0029]** A continuación, las soluciones o dispersiones se mezclaron homogéneamente mediante agitación o soplando nitrógeno en la solución. Seguidamente, la mezcla se calentó en una corriente de nitrógeno en un horno de microondas con una potencia de 450 W. El calentamiento se llevó a cabo con movimiento de agitación, con el fin de evitar un sobrecalentamiento y para homogeneizar la mezcla de reacción. Después de una breve fase de calentamiento, se inició la ebullición de la mezcla (temperatura de ebullición 1 del medio de solución A en la mezcla). No se observó ningún cambio de color en la solución. El vapor que se desprendió fue aspirado y el disolvente se atrapó, por ejemplo, utilizando una trampa fría. Cuando se completó el procedimiento de ebullición, la mezcla de reacción, en este momento concentrada, se calentó adicionalmente a una potencia constante. Después de una breve fase de calentamiento, comenzó de nuevo la ebullición (temperatura de ebullición 2 del disolvente B). Esta vez, se observó un cambio de color que era característico de la reducción de los iones metálicos que se estaba produciendo (complejo azul de Cu<sup>2+</sup>-amina a nanopartículas de cobre rojas).

**[0030]** A continuación, la reacción se mantuvo a una potencia constante durante dos minutos adicionales tras la aparición del cambio de color. Después de apagar el emisor de microondas, la ebullición y también la reacción de reducción se detuvieron inmediatamente. Se dejó que la dispersión del producto creada de esta manera se enfriase ligeramente con movimiento de agitación y con corriente con nitrógeno hasta que la misma pudiera ser manipulada.

**[0031]** El producto creado de esta manera fue una dispersión de partículas metálicas de cobre formada a partir de un material polimérico dendrítico y partículas metálicas embebidas inter- e intra-moleculares o depositadas, con un tamaño definido, y que se caracterizaba en particular por su distribución bimodal del tamaño, tal como puede observarse en la Figura 1.

**Ejemplo comparativo 2:**

**Producción de una dispersión comparativa utilizando el proceso conocido de síntesis de polioliol de la técnica anterior**

5 [0032] Una solución o dispersión A producida de una manera análoga a la del Ejemplo 1 se mezcló con la cantidad conocida e idéntica de glicol de ese ejemplo, aunque no se adicionó agente reductor. La mezcla se trató en un horno de microondas según se describe en el Ejemplo 1. Este procedimiento fue prácticamente equivalente a la ruta de síntesis de polioliol que es conocida en la técnica, en donde el propio glicol actúa como agente reductor a altas temperaturas (próximas o iguales a la temperatura de ebullición). Tras el calentamiento con radiación microondas, se produjo sucesivamente la ebullición de los dos componentes (medio A y medio B), y finalmente también se produjo el cambio de color característico correspondiente a la reducción de los iones de cobre. El producto inicialmente tenía un aspecto equivalente al del Ejemplo 1. No obstante, justo 48 horas después de la producción, la dispersión del producto comenzó a mostrar una coloración azul que se intensificó. La coloración azul era una indicación clara de la reacción inversa hacia el complejo de  $Cu^{2+}$ -amina debido a la formación de iones de cobre como consecuencia de la degradación parcial del cobre por dismutación y la rápida oxidación asociada.

**Ejemplo comparativo 3:**

20 **Producción de una dispersión comparativa sin adición de material polimérico dendrítico**

[0033] Se produjo una mezcla de soluciones según se describe en el Ejemplo 1, pero no se adicionó ningún material polimérico dendrítico en calidad de agente complejante, plantilla/soposte o estabilizador. A continuación, la mezcla incolora, de transparente a azul ligeramente pálido, de soluciones antes del tratamiento con microondas, se trató en un horno de microondas, nuevamente de manera análoga al Ejemplo 1. En este caso, la ebullición de los dos componentes (medio A, medio B) se produjo sobre el mismo régimen de temperatura-tiempo y finalmente, se produjo el mismo cambio de color característico correspondiente a la reducción de los iones de cobre. El producto inicialmente tenía un aspecto equivalente al del Ejemplo 1. No obstante, en un corto periodo de tiempo, aproximadamente 48 h tras la producción, se había producido una sedimentación significativa de cobre (depósito rojo). En menos de 4 días, la sedimentación se había completado pero, por contraposición al Ejemplo 2, no había presencia de ninguna coloración azul de la fase de disolvente sobrenadante (que incluye glicol), tal como también puede observarse en la Figura 2. Esto significa que, de hecho, no se produjo ninguna degradación rápida por dismutación tal como así ocurrió en el proceso del Ejemplo 2, sino que las partículas metálicas crecieron más (maduración de Ostwald) y, por lo tanto, perdieron su naturaleza nanométrica y sus propiedades ventajosas asociadas. Este comportamiento es una clara evidencia del efecto estabilizador en el caso de la composición del producto según la invención, compuesta por un material polimérico dendrítico anfífilo y partículas metálicas embebidas o depositadas inter- e intra-moleculares. Estas partículas presentaban una homogeneidad y una estabilidad de la dispersión notablemente mejoradas.

40 **Tabla 1: Comparación de la estabilidad de productos en partículas con diferentes composiciones y métodos de producción**

Realización del	Sistema	Estabilidad de Sedimentación	Dismutación
Ejemplo 1	Según la invención	Alta	No
Ejemplo 2	Síntesis de polioliol, EG como RA	Baja	Sí
Ejemplo 3	Sin HBP	Baja	No
EG: etilenglicol o glicol; RA: agente reductor; HBP: polímero de soporte hiper-ramificado, altamente ramificado o hiper-ramificado			

**Ejemplo 4**

45 **Resultados experimentales de la acción antibacteriana y antimicótica de un material de recubrimiento provisto de un producto en partículas de acuerdo con la invención**

[0034] Se produjeron recubrimientos con una proporción de partículas según la invención, las cuales se habían aislado y obtenido por precipitación, lavado y secado de una dispersión producida de acuerdo con el Ejemplo 1. El polímero de recubrimiento utilizado fue un material de poliamida filmógeno adecuado (Ultramid 1C, BASF, SE). Este se disolvió inicialmente en alcohol de acuerdo con las instrucciones del fabricante. Diversas proporciones de material en partículas según la invención, con respecto a la cantidad de polímero en la solución, se adicionaron a una solución de este tipo (en correspondencia con un 0,6 %, un 1,9 % y un 3,1 % en peso de cobre), y las mezclas se homogeneizaron intensivamente. A partir de las formulaciones obtenidas, se aplicaron capas finas a un material pelicular de sustrato adecuado mediante aplicación en húmedo utilizando la técnica de la rasqueta, y las mismas a continuación se secaron y

se sometieron a una autoclave. La acción biológica de los recubrimientos altamente transparentes (capas finas) preparados de esta manera se determinó por comparación con un recubrimiento similar pero no modificado (capa fina) del mismo material polimérico de acuerdo con la ISO 22196 utilizando *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *C. albicans* como patógenos de prueba. Los patógenos de prueba seleccionados eran representativos de la acción contra bacterias gram-positivas (tales como *Streptococcus*, *Bacillus*, *Lactobacillus*, entre otras) y gram-negativas (tales como *Escherichia coli*, *Salmonella*, *Enterobacter*, *Legionella*), así como hongos, en particular hongos de levadura (tales como *Malassezia furfur*, entre otros). Los datos de la Tabla 2 proporcionan la actividad antimicrobiana determinada de los recubrimientos en función del número de unidades formadoras de colonias (CFU) después de una incubación durante 24 h a 37°C (bacterias) ó 30°C (hongos). Por contraposición a un recubrimiento sin el aditivo en partículas según la invención, se observó una reducción sustancialmente en el recuento de patógenos, en donde la concentración necesaria para eliminar completamente todos los patógenos en contacto con el recubrimiento es específica. Por tanto, para la concentración más baja (0,6% de cobre), se observó una actividad elevada contra la bacteria gram-positiva *S. aureus*, pero no contra *K. pneumoniae* y *C. albicans*. Solamente cuando la proporción de cobre eficaz en términos biocidas en el recubrimiento se incrementó adicionalmente se produjo un fuerte efecto contra la bacteria gram-negativa *K. pneumoniae* y el hongo *C. albicans*. Esta elevada actividad con un contenido de metal comparativamente bajo del 1,9 % en peso en el recubrimiento es una evidencia de la gran eficacia del compuesto no covalente en partículas según la invención, compuesto por una macromolécula dendrítica anfífilica y nanopartículas metálicas, preferentemente nanopartículas de cobre, en calidad de agentes antimicrobianos potentes.

## 20 Ejemplo 5

### **Resultados experimentales para la actividad antibacteriana y antimicótica de un material compuesto en forma de una película y un cuerpo moldeado por inyección, provisto de un producto en partículas según la invención**

25 **[0035]** Se obtuvo un producto en partículas en polvo mediante preparación análoga a la del Ejemplo 4 utilizando las dispersiones producidas según el Ejemplo 1. Este se mezcló por medio del proceso de extrusión en fusión en una extrusora de doble husillo, síncrona, con un material plástico (poliamida, Ultramid C33) y se obtuvo en forma de un granulado al final del proceso de extrusión. Seguidamente, de nuevo por fusión, se dio forma a este granulado en una extrusora o un equipo de moldeo por inyección para formar una película (grosor de aproximadamente entre 70 y 100  $\mu\text{m}$ ) o láminas (grosor de 2 mm). La acción biológica de las películas altamente transparentes o láminas de color característicamente rojo producidas de esta manera se determinó por comparación con artículos moldeados similares pero no modificados, producidos a partir del mismo material polimérico de acuerdo con la ISO 22196 (láminas) o la DIN EN ISO 20743 (películas), y utilizando como patógenos de prueba *S. aureus*, *K. pneumoniae* y *C. albicans*. Los datos de la Tabla 2 proporcionan la actividad antimicrobiana determinada, determinada para las películas y materiales en lámina, en función del número de unidades formadoras de colonias (CFU) después de una incubación de 24 h a 37°C (bacterias) ó 30°C (hongos). La comparación con el material compuesto libre de cobre indica una alta actividad microbiológica del producto en partículas según la invención, en calidad de aditivo para plásticos. Además, estos resultados muestran que, no solamente la concentración de aditivo, sino también la forma, de manera más precisa la relación de superficie/volumen asociada a la misma, juega un papel crítico en el diseño de un material funcional de este tipo. Así, con el fin de obtener la misma actividad en una película, se requiere en general una cantidad aditiva más pequeña que en el caso de la pieza conformada con paredes más gruesas, por ejemplo una lámina. Por otra parte, los resultados mostrados indican también que un producto en partículas según la invención se puede usar en general en materiales poliméricos que se producen utilizando procesos conocidos de conformación en fusión y de polímeros, los cuales se utilizan en la técnica anterior.

45 **[0036]** Así, se ha mostrado que se inhibe la proliferación de patógenos hallados en sustancias (superficies) poliméricas tratadas de esta manera, de modo que con ello, usando el producto en partículas según la invención, puede obtenerse una reducción significativa de la carga de patógenos y, por tanto, entre otros aspectos, también una reducción del peligro de la diseminación de patógenos en regiones críticas con altos niveles de higiene, tales como hospitales, geriátricos, edificios públicos, etcétera.

**Tabla 2: Propiedades de inhibición del crecimiento o de eliminación, de recubrimientos, compuestos (películas y láminas moldeadas por inyección), con la adición de un material en partículas según la invención en varias concentraciones, contra bacterias y hongos**

Material	Patógeno de prueba	Valor medio (CFU) después de 24 h	Valor medio del logaritmo de CFU después de 24 h	Actividad total con respecto a actividad inicial	Valoración
Recubrim. sin Cu	<i>S. aureus</i>	$1,65 \times 10^5$	5,20	0,3 ± 0,2	no eficaz
	<i>K. pneumoniae</i>	$7,27 \times 10^5$	5,86	0,1 ± 0,1	no eficaz
	<i>C. albicans</i>	$7,62 \times 10^4$	4,88	-0,1 ± 0,1	no eficaz
Recubrim. con Cu al 0,6%	<i>S. aureus</i>	0,00	----	5,5 ± 0,0	bactericida (100 % de mortalidad)
	<i>K. pneumoniae</i>	$2,11 \times 10^4$	4,32	1,7 ± 0,4	débilmente antibacteriano
	<i>C. albicans</i>	$3,04 \times 10^4$	4,48	0,3 ± 0,1	no antimicótico
Recubrim. con Cu al 1,9%	<i>S. aureus</i>	$8,33 \times 10^{-1}$	0,13	5,3 ± 0,2	bactericida
	<i>K. pneumoniae</i>	0,00	----	6,0 ± 0,0	bactericida (100 % mortalidad)
	<i>C. albicans</i>	0,00	----	4,8 ± 0,0	fungicida (100 % mortalidad)
Recubrim. con Cu al 3,1%	<i>S. aureus</i>	0,00	----	5,5 ± 0,0	bactericida (100 % mortalidad)
	<i>K. pneumoniae</i>	0,00	----	6,0 ± 0,0	bactericida (100 % mortalidad)
	<i>C. albicans</i>	0,00	----	4,8 ± 0,0	fungicida (100 % mortalidad)
Compuesto sin Cu	<i>S. aureus</i>	$1,34 \times 10^5$	5,13	0,3 ± 0,1	no eficaz
	<i>K. pneumoniae</i>	$1,20 \times 10^6$	6,05	-0,3 ± 0,2	no eficaz
	<i>C. albicans</i>	$4,75 \times 10^4$	4,67	0,1 ± 0,1	no eficaz
Lámina moldeada por inyección con Cu al 0,04%	<i>S. aureus</i>	$6,87 \times 10^2$	1,14	4,3 ± 1,9	bactericida
	<i>K. pneumoniae</i>	$1,10 \times 10^4$	2,41	3,3 ± 2,1	significativamente antibacteriano
	<i>C. albicans</i>	$2,21 \times 10^3$	3,26	1,5 ± 0,4	significativamente antimicótico
Película con Cu al 0,04%	<i>S. aureus</i>	0,00	----	7,4 ± 0,0	bactericida (100 % mortalidad)
	<i>K. pneumoniae</i>	0,00	----	6,6 ± 0,0	bactericida (100 % mortalidad)
	<i>C. albicans</i>	$2,67 \times 10^2$	1,73	4,4 ± 1,5	fungicida

## REIVINDICACIONES

- 5 1. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas, compuestas por al menos un material polimérico dendrítico parcialmente modificado, anfílico, basado en poliéster, poliéter, poliglicerina, poliglicerol, polioli, poliéter o poliamida o combinaciones de los mismos, y con un grado de ramificación de entre el 50% y el 100% así como un peso molecular de entre 5.000 y 50.000 g/mol, en donde la modificación de los grupos extremos reactivos accesibles se lleva a cabo a un grado (X) con respecto al número total nominal de grupos extremos (N) del material polimérico dendrítico, que está entre  $30\% \leq X \leq 90\%$  con residuos alifáticos, ramificados o aromáticos con una longitud de cadena de entre 6 y 24 átomos de carbono, y por nanopartículas metálicas embebidas inter- e intra-molecularmente en el material polimérico dendrítico, presentando dichas nanopartículas, basadas en iones metálicos bivalentes y de valencia superior, un tamaño definido con una distribución bimodal del tamaño, en donde:
- 10
- 15 - se produce una solución de un polímero dendrítico modificado anfílico en un medio adecuado A con un punto de ebullición 1,
  - esta solución se complementa con un compuesto precursor metálico en forma de una sal metálica en una relación molar de grupos funcionales (Z) del esqueleto del polímero dendrítico con respecto a iones metálicos ( $Me^{v+}$ ), en el intervalo de 64:1 a 2:1,
  - 20 - seguidamente, se mezcla con una solución B, la cual tiene un punto de ebullición 2 que es sustancialmente superior al punto de ebullición 1 del medio A, de un agente reductor que tiene la potencia suficiente para reducir los iones metálicos, en una relación molar con respecto a los iones metálicos ( $Me^{v+}$ ) de 10:1 a 1:1, con movimiento de agitación a temperatura ambiente y bajo condiciones semi-inertes, y
  - 25 - la mezcla homogeneizada de las soluciones A y B se calienta en un horno de microondas, con movimiento de agitación simultáneo mientras se somete a corriente con un gas inerte, hasta el punto de ebullición 1, y a continuación se calienta adicionalmente hasta que el medio A se ha evaporado y se ha completado la reducción, y la dispersión del producto del material polimérico dendrítico y las nanopartículas metálicas embebidas producidas de esta manera, se enfría bajo una atmósfera de nitrógeno o un gas inerte hasta que se lleva a cabo un procesamiento posterior apropiado.
- 30
- 35 2. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 1, caracterizado por que el polímero dendrítico es preferentemente una poliamina o polietilenimina altamente ramificada o hiper-ramificada con un peso molecular de entre 5.000 y 50.000 g/mol.
- 40 3. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 1 y la reivindicación 2, caracterizado por que el material polimérico dendrítico se modifica en grupos extremos reactivos con residuos alifáticos, ramificados o aromáticos, preferentemente con n-alqueno con una longitud de cadena entre 6 y 24 átomos de carbono o combinaciones de n-alquenos de varias longitudes, y se transforma así en un compuesto anfílico.
- 45 4. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 1, caracterizado por que los iones metálicos comprenden  $Cu^{2+}$ ,  $Sn^{2+}$ ,  $Ni^{2+}$ ,  $Pd^{2+}$ ,  $Pt^{2+}$ ,  $Co^{2+}$ ,  $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$ ,  $Fe^{3+}$ ,  $Mo^{3+}$ ,  $Cr^{3+}$ ,  $Nb^{3+}$  o mezclas o aleaciones de los mismos.
- 50 5. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 4, caracterizado por que las nanopartículas metálicas que están en forma no covalente y se embeben intra- e inter-molecularmente en el material polimérico dendrítico, anfílico, presentan un tamaño medio de entre 1 nm y 250 nm, preferentemente una distribución bimodal del tamaño de partículas con una media de 1 nm a 10 nm y 50 nm a 200 nm.
- 55 6. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 1, caracterizado por que la solución B de un agente reductor adecuado es preferentemente un hipofosfito de sodio disuelto en etilenglicol.
- 60 7. Método para la fabricación de compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 1, caracterizado por que la mezcla homogeneizada de las soluciones A y B se calienta inicialmente al punto de ebullición 1 de la solución A, y después de que se haya evaporado, la mezcla se calienta al punto de ebullición 2 más alto, de la solución B, o cerca de este último.
8. Compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas con una estabilidad mejorada durante el almacenamiento, que están compuestos por un material polimérico dendrítico,

5 parcialmente modificado, anfífilico, basado en poliéster, poliéter, poliglicerina, poliglicerol, polioli, poliéter, o poliamida o combinaciones de los mismos, y con un grado de ramificación de entre el 50% y el 100% así como un peso molecular de entre 5.000 y 50.000 g/mol, en donde la modificación de los grupos extremos reactivos accesibles se lleva a cabo a un grado (X) con respecto al número total nominal de grupos extremos (N) del material polimérico dendrítico, que está entre  $30\% \leq X \leq 90\%$  con residuos alifáticos, ramificados o aromáticos con una longitud de cadena de entre 6 y 24 átomos de carbono, y dicho material polimérico contiene nanopartículas metálicas embebidas inter- y/o intra-molecularmente, basadas en iones metálicos bivalentes y de valencia superior, con un tamaño definido con una distribución bimodal del tamaño, que no son hidrosolubles y son anfífilicas, que se pueden fabricar usando el método según las reivindicaciones 1 a 7.

10

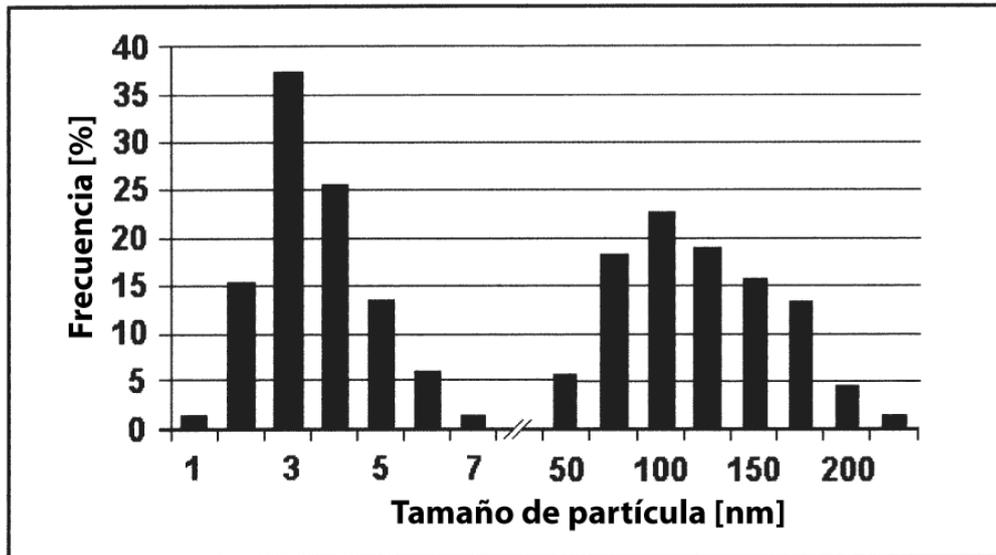
9. Compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según la reivindicación 8, caracterizados por que el compuesto es una dispersión o, después de retirar tanto medio de dispersión como sea posible con el fin de formar una pasta o un polvo, un componente de una formulación fluida o sólida, de un recubrimiento o, incorporada en su volumen, de una sustancia polimérica para aportar características funcionales.

15

10. Compuestos no covalentes en partículas, en forma de dispersiones de nanopartículas metálicas según las reivindicaciones 8 y 9, para suministrar productos con características biocidas que incluyen su aplicación fungicida y/o alguicida, para la construcción de estructuras conductoras y/o magnéticas, en los sectores de la tecnología de filtros, membranas y catalizadores, en sistemas de identificación y/o para aplicaciones de pigmentos, sensores y marcadores.

20

Figura 1



**Figura 2**

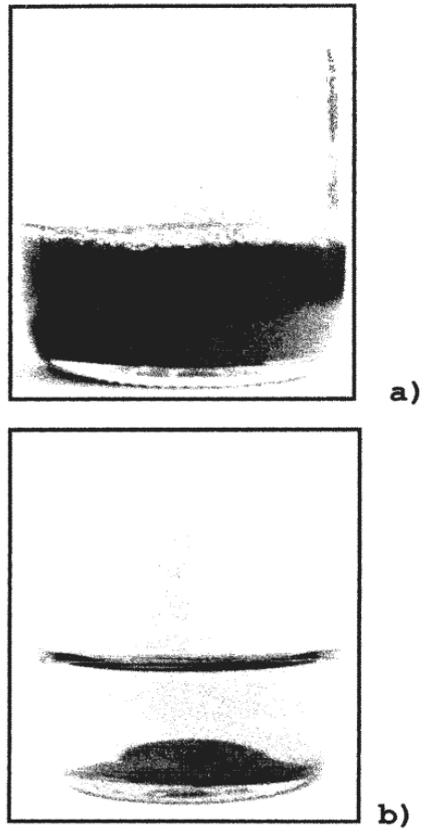


Figura 3

