

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 667 261**

51 Int. Cl.:

A61K 9/14 (2006.01)

C09B 67/02 (2006.01)

C09B 67/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **21.09.2012** **PCT/US2012/056597**

87 Fecha y número de publicación internacional: **28.03.2013** **WO13044045**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **21.09.2012** **E 12833472 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **24.01.2018** **EP 2758037**

54 Título: **Partícula nanoestructurada autoensamblada y método para prepararla**

30 Prioridad:

23.09.2011 US 201161538175 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
10.05.2018

73 Titular/es:

EMERALD HILTON DAVIS, LLC (100.0%)
2235 Langdon Farm Road
Cincinnati, Ohio 45237, US

72 Inventor/es:

DUNCAN, GREGORY, D.;
HENRY, KEVIN, M. y
KERN, JOSEPH, D.

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 667 261 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

Partícula nanoestructurada autoensamblada y método para prepararla

Campo de la invención

5 Esta invención se refiere a nuevas dispersiones coloidales estables de partículas nanoestructuradas autoensambladas formadas en un gel que comprende polisacáridos naturales o modificados, cavitandos y otras moléculas similares, y métodos para prepararlas. Esta invención también se refiere a aplicaciones útiles para las dispersiones coloidales inventivas.

Antecedentes de la invención

10 Las nanoestructuras o nanopartículas son abundantes por naturaleza y forman los bloques de construcción básicos para composiciones químicas y biológicas. Las nanopartículas también pueden ser creadas por medios artificiales, químicos o mecánicos, o ambos, para aprovechar las mejoras de las propiedades asociadas a su uso. El uso de nanopartículas permite una mayor accesibilidad y disponibilidad de muchos componentes para ciertas aplicaciones y puede reducir la cantidad de un componente necesario para conseguir un resultado determinado, reduciéndose así los costes consiguientes al uso del componente. El pequeño tamaño de partícula es en sí mismo una propiedad
15 necesaria para la estabilidad coloidal y para alta realización de las dispersiones de partículas en algunas aplicaciones, incluyendo para chorro.

20 Las pequeñas partículas, y en particular, las nanopartículas, pueden prepararse por reducción del tamaño de partículas más grandes o por restricción del crecimiento de las partículas a medida que se forman o por una combinación de técnicas. Por ejemplo, el tamaño de las partículas más grandes puede reducirse por una serie de técnicas mecánicas o físicas conocidas para los expertos en la materia. Estas técnicas incluyen, sin limitación, la aplicación de energía por molienda, mezclamiento por ultrasonido o de alto cizallamiento, tal como, pero no limitándose a, molino de medios, molino de bolas, molino *attritor*, mezclador de flujo de chorro, molino propulsor, molino coloidal o molino de arena. Alternativamente, pueden formarse partículas más pequeñas durante la síntesis por restricción de su crecimiento, por ejemplo, por formación en un reactor de microcanal. Finalmente, puede
25 reducirse el tamaño de partícula por disolución de partículas más grandes y restricción del crecimiento durante la recristalización. Esto puede llevarse a cabo, por ejemplo, por precipitación de las partículas de la disolución en presencia de tensioactivos, entre otros métodos conocidos en la técnica.

30 Más recientemente, se ha indicado que las partículas nanoestructuradas de minerales inorgánicos se han formado en cristales líquidos liotrópicos con dominios hidrófilos e hidrófobos en el cristal. Este método no se usa comercialmente.

35 Las técnicas de la técnica anterior para crear partículas pequeñas no están exentas de limitaciones. Típicamente, las técnicas comerciales más eficaces para obtener partículas pequeñas, incluyendo nanopartículas, requieren la reducción del tamaño de partículas más grandes, llevado a cabo por aplicación de energía mecánica o física o restricción del crecimiento del tamaño de la partícula, como se indicó anteriormente. Estas dos propuestas requieren equipo altamente especializado y mucho tiempo y tanto el equipo como los procedimientos son caros.

40 Además, los tamaños de partícula más pequeños se asocian en general a superficies más grandes y las nanopartículas no son una excepción. Debido a sus superficies más grandes, entre otros, las nanopartículas requieren estabilización para evitar la aglomeración y mantener su dispersibilidad en medios adecuados, haciéndolas más accesibles o disponibles para su uso último. Por lo tanto, después de la reducción del tamaño de partícula, típicamente es necesario estabilizar la dispersión de nanopartículas por una etapa separada.

45 Las dispersiones coloidales de partículas pequeñas, incluyendo las nanopartículas, pueden estabilizarse por varias técnicas diferentes, incluyendo sin limitación: i) la adición de tensioactivos poliméricos o de moléculas pequeñas que se asocien de manera no covalente con la superficie de la partícula, ii) por unión covalente de moléculas pequeñas "estabilizantes" o iii) polímeros a la superficie de la partícula pequeña o por encapsulamiento de la partícula pequeña con componentes que contribuyan a la estabilización. El encapsulamiento puede llevarse a cabo, por ejemplo, mediante tensioactivos poliméricos reticulantes o polimerizando monómeros, que después se adsorben a la superficie de la partícula.

50 Algunos ejemplos de estabilización de la técnica anterior incluyen la patente de EE. UU. número 7,741,384, que se refiere a un método de homogeneización de una dispersión por recubrimiento de partículas de pigmento con un monómero polimerizado. De manera similar, la patente de EE. UU. número 7,307,110 describe métodos para mejorar la dispersibilidad de un pigmento con base acuosa tratando la superficie de la partícula de pigmento con un grupo que imparte dispersibilidad en agua o encapsulando la partícula de pigmento con un polímero dispersible en agua. La patente de EE. UU. número 6,432,194 describe métodos para unir grupos funcionales a partículas de pigmentos para mejorar varias propiedades en vez de depender de la adsorción. La patente de EE. UU. número
55 6,171,381 se refiere a una composición acuosa de tinta en la que se usa ciclodextrina como agente de recubrimiento; también se usan dextrinas como aglutinantes de tintes en la patente de Corea del Sur KR 100258640. La patente internacional WO2006/108637 (Pharmasol GmbH) describe un procedimiento multifase para preparar

una suspensión de partículas sólidas con un tamaño promedio de partícula de 50 nm a 1000 nm.

Las técnicas de estabilización de la técnica anterior que implican la adición de tensioactivos, unión covalente de moléculas pequeñas "estabilizantes" o polímeros a la superficie de la partícula, o encapsulamiento de la partícula, aunque útiles, no están exentas de limitaciones. Los tensioactivos pueden cambiar las propiedades de la dispersión de manera no deseable, tal como aumentando la viscosidad o disminuyendo la tensión superficial, y también pueden ser caros. Las técnicas comerciales prácticas para estabilizar partículas pequeñas por unión covalente de moléculas o polímeros pequeños y/o por encapsulamiento tienden a requerir procedimientos químicos multietapa, relativamente complejos, y pueden usar disolventes o reactivos no deseables o peligrosos. Hay, por lo tanto, la necesidad de un procedimiento para preparar dispersiones de nanopartículas estabilizadas que permitan la accesibilidad y disponibilidad del componente de nanopartículas en la aplicación seleccionada, sin comprometer las propiedades de la dispersión y que se puedan producirse de manera simple y con un coste eficaz.

Se han descubierto nuevas nanopartículas autoensambladas y procedimientos únicos para prepararlas, que evitan las limitaciones de la técnica anterior indicadas anteriormente. Las nuevas nanopartículas autoensambladas de la invención son clatratos formados por la adición de un sólido, sustrato, seleccionado a un fluido, o matriz, estructurado, es decir, un gel semisólido o viscoelástico que comprende un receptáculo anfitrión o molécula dispersada en un ácido u otro medio disolvente. El receptáculo anfitrión puede comprender una serie de compuestos conocidos para un experto en la materia como útiles como moléculas receptoras en química supramolecular. Estos incluyen: polisacáridos naturales o modificados; cavitandos, tales como ciclodextrina, cucurbituril y calixerenos; azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa o glucosa; polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol, glicerina, sorbitol y xilitol; éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos u otras moléculas estructuradas de manera similar. El sólido sustrato seleccionado es retenido o incluido de otro modo en el receptáculo anfitrión para formar una jaula o carcasa de clatrato que tiene incluido el sólido (sustrato) seleccionado. El tamaño de partícula del sólido seleccionado se reduce así o se limita el crecimiento por las restricciones estructurales de la molécula receptora.

Las formaciones de clatrato o receptor/sustrato son conocidas en la técnica, aunque nada de la técnica anterior describe los clatratos específicos de la presente invención, o los procedimientos, para reducir el tamaño de partícula de un sólido seleccionado a dimensiones de nanopartícula por el uso de un clatrato y/o estabilizar una dispersión coloidal de nanopartículas, que no requiera una reducción de tamaño de partícula o etapas de estabilización adicionales. Por ejemplo, la publicación de patente de EE. UU. número 2004/265237 describe un clatrato de molécula pequeña útil para mejorar la solubilidad y la liberación de antineoplásicos a base de platino, pero el clatrato descrito no es un clatrato a base de nanopartículas. De manera similar, la patente de EE. UU. número 6,881,421 describe un nanopoli(cianoacrilato de alquilo) más un compuesto de inclusión útil para complejar un "centro activo" en una cavidad hidrófoba, útil como portador del fármaco. La patente de EE. UU. número 7,462,659 describe nanopartículas uniformes útiles como plantillas formadoras de poros en obleas de material electrónico, en las que se combina ciclodextrina con sílice para formar una película dieléctrica pequeña. La patente de EE. UU. número 7,829,698 describe nanopartículas que comprenden derivados de cucurbituril y composiciones farmacéuticas en el disolvente orgánico THF para uso como sistema de suministro de fármacos.

Con respecto a las tintas y aplicaciones de chorro en particular, nada de la técnica anterior describe las nuevas dispersiones coloidales acuosas a base de nanopartículas de la presente invención. La patente japonesa JP 2001271012 describe una formulación de tinta a base de nanopartículas preparada reduciendo primero mecánicamente el tamaño de partícula del pigmento y combinando el pigmento con una serie de componentes incluyendo amidas, alcoholes polihídricos, urea, glicerina, glicoles, éteres, tampones y agua. Se añaden ciclodextrina o calixareno para ayudar a la dispersibilidad y estabilidad de la formulación de la misma manera que los tensioactivos.

Por el contrario, la presente invención no requiere o no utiliza la reducción del tamaño de partícula de los sólidos seleccionados a las dimensiones de nanopartícula previamente a la adición al gel. En su lugar, la reducción de los sólidos seleccionados a nanopartículas se lleva a cabo en un procedimiento de mezclamiento en una etapa que implica la adición del sólido seleccionado a un gel que comprende un receptáculo anfitrión, o molécula receptora, dispersado en un medio ácido u otro disolvente. La reducción del tamaño de partícula se lleva a cabo disolviendo y volviendo a formar el sólido en el receptáculo anfitrión o sintetizando el sólido directamente en el receptáculo anfitrión y recociendo la interacción. La reducción mecánica del tamaño de partícula podría usarse previamente a la combinación del sólido seleccionado con el gel, pero sólo para partículas o aglomerados particularmente grandes para facilitar más reducción a nanopartículas usando el procedimiento inventivo. La invención proporciona dispersiones coloidales estables sin la adición de otras etapas o componentes.

La patente de Canadá CA2181495 describe una tinta de impresión con base acuosa que comprende una resina epoxídica, un pigmento orgánico o inorgánico, un deshidratante, ciclodextrina y agua. La ciclodextrina forma un "compuesto de inclusión" con el deshidratante para protegerla y reducir la cantidad necesaria en la tinta. A diferencia de la presente invención, la ciclodextrina no se usa como receptor para el pigmento, ni se afirma que reduzca el tamaño de partícula del pigmento seleccionado.

Las patentes de EE. UU. números 7,371,456 y 7,030,176 describen nuevas tintas de grabado con propiedades

mejoradas que comprenden nanopartículas con núcleos internos coloidales usados como una plantilla para unir una serie de capas de colores y un procedimiento complejo para prepararlas. Las tintas incluyen compuestos "constituyentes" opcionales que pueden inhibir la agregación de los colores o aumentar la estabilidad de las tintas y se enumera la ciclodextrina como uno de esos compuestos. La estabilidad se lleva a cabo principalmente mediante cargas en polímeros preformados. A diferencia de la presente invención, las tintas requieren capas alternas de polímeros y/o polímeros cargados para envolver o unirse a colorantes. Las tintas se forman en un sistema de aceite/agua por emulsificación de alto cizallamiento, usando disolventes orgánicos. Además, la preparación de las tintas empieza con un núcleo de nanopartículas cargado con un polímero cargado o una partícula de gel de sílice cargada. Ninguna de estas patentes explica el uso de compuestos constituyentes para reducir el tamaño de partícula o estabilizar la formulación.

La presente invención también se refiere a nuevos procedimientos para conseguir las nuevas nanopartículas autoensambladas, sus dispersiones coloidales y la estabilización coloidal en un procedimiento de mezcla de una sola etapa que sea seguro y compatible con el medio ambiente. Los procedimientos inventivos implican el uso de técnicas simples para preparar partículas nanoestructuradas y coloides estables de estas partículas que puedan ponerse en práctica fácilmente, y sean viables para, la fabricación comercial. Los nuevos procedimientos también son menos costosos, debido a que no requieren equipo, o etapas, especializado o adicional, manipulación especializada o componentes adicionales.

Las partículas nanoestructuradas preparadas por los procedimientos inventivos presentan muchos usos valiosos, entre ellos están como dispersiones coloidales estables útiles para aplicación por tecnología de chorro de agua a presión. Las dispersiones coloidales estables de pigmentos de colorante orgánicos han sido preparadas usando esta tecnología. Estas dispersiones se han usado para preparar tintas con excelentes propiedades para chorro de agua a presión, aunque la invención no se limita a esta aplicación. Otros usos de las nuevas dispersiones coloidales estables de la presente invención incluyen, pero no se limitan a, otros tipos de tintas y recubrimientos; preparación de coloides estables de materiales electrónicos tales como conductores, aislantes, semiconductores y similares, en particular los útiles para dispositivos o fabricación como por chorro de agua a presión; preparación de dispersiones estables de materiales orgánicos y cerámicos para otras varias aplicaciones; preparación de dispersiones estables para biotecnología, farmacia, suministro de fármacos, diagnósticos médicos o bioensayos o aplicaciones de formación de imágenes y nanofabricación de dispositivos.

Las nuevas dispersiones coloidales estables de la invención presentan un tamaño de partícula comparable y una estabilidad comparable o mejor que si se producen por procedimientos competitivos tradicionales y han demostrado utilidad en aplicaciones para chorro de agua a presión.

Es un objeto de la invención proporcionar un método simple, de una etapa, para reducir el tamaño de partícula de una gran variedad de sólidos a partículas nanoestructuradas.

Es un objeto más de la invención proporcionar dispersiones coloidales estabilizadas de nanopartículas a partir de una amplia variedad de sólidos seleccionados.

Es otro objeto más de la invención proporcionar técnicas comercialmente viables para producir dispersiones coloidales estabilizadas de nanopartículas de una amplia variedad de sólidos seleccionados, que se realicen de manera simple, segura, con coste eficaz y sean compatibles con el medio ambiente.

Sumario de la invención

La invención se refiere a nuevas partículas nanoestructuradas y sus dispersiones coloidales estables, nuevos métodos para reducir el tamaño de partícula de un sólido a dimensiones de nanopartícula por formación en una estructura de clatrato y nuevos métodos para preparar fluidos estructurados a base de clatratos útiles para reducir el tamaño de partícula de un sólido y producir dispersiones coloidales estables de nanopartículas, sin la necesidad de técnicas de estabilización convencionales. A diferencia de las técnicas convencionales de reducción de tamaño de partícula, las técnicas inventivas permiten la reducción del tamaño de partícula del sólido seleccionado a nanopartículas y la estabilización de una dispersión coloidal de las nanopartículas así formadas en una sola etapa - por recocido en un gel que comprende polisacáridos naturales o modificados, cavitandos u otras moléculas estructuradas de manera similar que se sabe que son útiles receptáculos anfitriones en un fluido. El gel viscoelástico o semisólido que resulta de la dispersión del receptáculo anfitrión en un ácido u otro disolvente es una matriz de fluido "estructurada" que actúa como una plantilla para reducir el tamaño de partícula de un sólido añadido o limitar el crecimiento de las partículas de compuestos que se sintetizan en el gel. Las dispersiones coloidales formadas son útiles en una serie de aplicaciones, incluyendo, pero no limitándose a, aplicaciones de chorro de tinta y otras aplicaciones indicadas anteriormente.

En una realización, la presente invención es una nueva matriz de fluido estructurada que comprende receptáculos anfitriones formados a partir de polisacáridos naturales o modificados, cavitandos, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa y glucosa; polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol o glicerina, éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos, dispersados en un medio ácido que comprende poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (- 80 %

en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o sus mezclas.

En una segunda realización, la invención es una dispersión coloidal de partículas nanoestructuradas formadas por la adición de sólidos sustrato seleccionados a la nueva matriz de fluido estructurada.

- 5 En una tercera realización, la invención es un procedimiento para convertir polisacáridos naturales o modificados, cavitandos, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa o glucosa o polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol o glicerina, éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos, en una matriz de fluido estructurada y preparar partículas nanoestructuradas por adición de sólidos sustrato seleccionados a la matriz de fluido estructurada para proporcionar
- 10 dispersiones coloidales de las mismas.

En una realización más, la invención es un procedimiento para crear una dispersión coloidal de nanopartículas estable mediante fusión de pequeñas moléculas receptoras supramoleculares en una jaula de clatrato que incluya toda la nanopartícula, por ejemplo, caramelizando ciclodextrinas u otros carbohidratos en la superficie de la nanopartícula.

- 15 En otra realización, la invención es un procedimiento para unir restos útiles a una nanopartícula por la jaula de clatrato, por ejemplo, por uniones acetal o hidrazona. Esto puede incluir restos que estabilicen las dispersiones coloidales, por ejemplo, por unión de grupos cargados que aumenten el potencial zeta de las nanopartículas.

- En otra realización más, la invención es una tecnología distintiva de un procedimiento útil para preparar dispersiones para chorro de agua a presión y otras dispersiones coloidales estables de nanopartículas, por iniciación de
- 20 cavitación para reducir el tamaño de partículas sustrato sólidas en un fluido estructurado de alta viscosidad.

- Los fluidos estructurados de la invención se preparan mezclando componentes que se retiran fácilmente por filtración de membrana. Estos componentes incluyen, pero no se limitan a, cavitandos, polisacáridos modificados, polisacáridos naturales, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa o glucosa; polioles simples tales como etilenglicol, propileno, glicerina, sorbitol, xilitol y similares, poli(ácidos fosfóricos), mezclas de dos o más estos
- 25 componentes y combinaciones de la mezcla con aldehídos o polialdehídos.

Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra la estructura helicoidal de amilasa de almidón;

La figura 2 es una estructura química de β -ciclodextrina;

La figura 2a es un esquema que representa estructuras y dimensiones para α -, β - y γ -ciclodextrinas y

- 30 La figura 3 presenta un modelo de espacio relleno generado por ordenador de β -ciclodextrina.

Descripción detallada de la invención

Antes de describir las composiciones y los procedimientos inventivos con detalle, debería entenderse que la invención no se limita a los componentes, las cantidades de los componentes o las aplicaciones para uso, específicos, explicados en la presente memoria.

- 35 No se pretende que la terminología usada en la presente memoria sea limitante. Se pretende que el uso de términos singulares incluya la forma plural.

Los intervalos numéricos descritos en la presente memoria incluyen todos los valores desde el valor más bajo al valor más alto.

Para los fines de la presente invención, se definen los siguientes términos:

- 40 En nuestro uso, una "partícula nanoestructurada" o una "nanopartícula" es una partícula que posee características estructurales con dimensiones en la escala de los nanómetros (tales como, por ejemplo, el espesor de la jaula de clatrato).

- Estrictamente hablando, se considera que en general una nanopartícula es una partícula en la que todas las dimensiones son menores que 100 nanómetros, sin embargo, dichas partículas con frecuencia se preparan como
- 45 una distribución de tamaños que incluye un intervalo desde partículas más pequeñas que 100 nm a partículas que pueden ser sustancialmente mayores. Las distribuciones de tamaños de partícula en las que casi todas las partículas son menores que 600 nm de diámetro y el tamaño de partícula promedio es menor que aproximadamente 200 nm de diámetro son las más adecuadas para chorro. Los tamaños de partícula promedio menores que aproximadamente 150 nm son particularmente útiles para aplicaciones de chorro.

- 50 "Gel" significa un coloide o una disolución en la que se combina una fase dispersada (sólido) con un medio de

dispersión (fluido) para formar un material semisólido o viscoelástico.

Se usa el término "gel" de manera indistinta con los términos "fluido estructurado", "matriz estructurada de fluido" o "receptor estructurado de fluido". Con respecto a la invención en particular, todos estos términos significan e incluyen el gel semisólido o semirrígido que resulta de la mezcla de los receptáculos anfitriones (moléculas), tales como polisacáridos naturales o modificados; cavitandos, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa y glucosa; polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol, glicerina, sorbitol, xilitol y similares, éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos u otras moléculas similares en un fluido de dispersión ácido. El uso del término "estructura" es simplemente una referencia al control de las dimensiones de regiones vacías (regiones sin sólido disuelto en las que se restringe el crecimiento de las partículas) o puede ser una estructura de orden superior con propiedades cristalinas de líquido caracterizadas por la organización de la posición y las orientaciones del sólido disuelto.

"Plantilla" se refiere a las funciones/aplicaciones del fluido estructurado como una forma para reducir el tamaño de partícula o restringir el crecimiento de la partícula.

"Andamiaje" significa la estructura de soporte que crea la jaula de clatrato, limitando la aglomeración de las nanopartículas, estabilizándose de ese modo la dispersión coloidal. La jaula de clatrato también proporciona puntos para la unión de otros componentes al sólido "sustrato" añadido.

"Clatrato" significa una composición en la que las moléculas de una sustancia (moléculas sustrato) son atrapadas físicamente dentro de la estructura de otra (receptáculo anfitrión). Para los fines de esta invención, clatrato también se refiere a las nuevas partículas coloidales a base de nanopartículas creadas por la adición de un sólido sustrato al anfitrión fluido estructurado.

Los términos "receptor", "receptáculo anfitrión" y "jaula o carcasa de clatrato" se usan indistintamente para describir la porción exterior del clatrato que está atrapando al sólido en el interior.

"Estabilidad" se refiere a la estabilidad de la interacción entre los componentes del clatrato (es decir, la partícula atrapada y el "receptáculo anfitrión"), pero también se usa para describir la estabilidad coloidal de la dispersión (es decir, la tendencia de las partículas a quedar dispersadas y a no aglomerarse). Se hace un esfuerzo para mantener esta distinción clara dentro del contexto de la discusión.

Se explican otras definiciones por la descripción.

Las nuevas partículas nanoestructuradas y las dispersiones coloidales de la presente invención se basan en modificaciones de polisacáridos, cavitandos, azúcares simples, polioles simples y otras moléculas estructuradas de manera similar, todas descritas en la presente memoria, que son conocidas para un experto en la materia como útiles receptáculos anfitriones.

Algunas clases de compuestos poseen características organizacionales dentro de su estructura conocidas por promover la formación de fuerte enlace no covalente. Estas características les permiten desempeñar la función de "receptor" con mucha eficacia para moléculas sustrato particulares. Entre estos compuestos son prominentes ciertos polisacáridos que adoptan conformaciones específicas incluyendo regiones hidrófobas, enlace de hidrógeno definido y orientaciones electrostáticas definidas.

Los compuestos útiles en la invención para preparar la matriz estructurada de fluido y reducir el tamaño de partícula de sólidos sustrato seleccionados incluyen, pero no se limitan a, ciertos polisacáridos naturales, tales como amilosa y polisacáridos modificados, tales como maltodextrina y quitosán y otras moléculas estructuradas de manera similar, así como compuestos relacionados, tales como ciclodextrinas, calixareno y cucurbituril. Los azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa y glucosa y los polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol o glicerina, sorbitol, xilitol y similares, éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos, que tienen que ser, o que pueden ser, modificados para conseguir conformaciones específicas también se cree que son útiles para la presente invención.

Las ciclodextrinas, en particular, presentan estas características organizacionales en un mayor grado debido a las restricciones conformacionales impuestas por su estructura cíclica. Las ciclodextrinas son miembros de una clase de compuestos cíclicos conocidos como cavitandos que incluyen, además de ciclodextrina, moléculas sintéticas con propiedades similares, tales como calixarenos y cucurbituriles. Se considera que los calixarenos y cucurbituriles están dentro del alcance de la invención.

Se ha descubierto que cuando los compuestos "receptores" se disuelven o se dispersan en ciertos fluidos ácidos u otros disolventes, forman un gel viscoelástico o semisólido, que es una matriz de fluido "estructurada" que tiene regiones dentro del fluido que actúan como una plantilla para reducir el tamaño de partícula de un sólido introducido a dimensiones de nanopartícula o para controlar el crecimiento de partículas pequeñas. Durante y después de la formación de estas partículas pequeñas, se forma una jaula de clatrato alrededor de la nanopartícula. La estructura de esta jaula procede de una porción de la plantilla de gel. Cualquier exceso de la plantilla de gel queda libre y puede ser purificada fácilmente o retirada de otro modo de la dispersión de clatrato después de la reacción.

Las nuevas nanopartículas de la presente invención se preparan controlando la formación de las partículas, y así su tamaño, con la adición de un sólido sustrato seleccionado a una matriz de fluido "estructurada" que comprende un gel preparado a partir de un receptáculo anfitrión que comprende ciertos polisacáridos naturales o modificados, cavitandos, azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa y glucosa y polioles simples (lineales, ramificados o cíclicos), tales como etilenglicol, propilenglicol o glicerina, sorbitol, xilitol y similares, éteres corona, azacoronas, criptandos, ciclofanos, oligo- y polipéptidos, proteínas, oligo- y polinucleótidos u otras moléculas estructuradas de manera similar conocidas por ser útiles moléculas receptoras en química supramolecular, dispersadas en un fluido que comprende poli(ácido fosfórico), en particular ácido superfosfórico (105 %), ácido sulfúrico (- 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.). Para el ácido superfosfórico, el porcentaje mayor que 100 % indica la capacidad para absorber agua hidrolizando enlaces de anhídrido fosfórico. Otras concentraciones de estos componentes y otros ácidos y disolventes pueden usarse también, siempre que faciliten la formación de la matriz estructurada de fluido.

Se cree que la reducción del tamaño de partícula del sólido sustrato seleccionado transcurre por disolución de partículas mayores y recrystalización después en la plantilla creada por el fluido estructurado. La reducción de tamaño de partícula puede ser conducida en parte aumentando la superficie de las partículas sólidas seleccionadas dentro de la matriz estructurada de fluido para crear más interfases con las superficies del receptáculo anfitrión. Por último, el andamiaje reduce el tamaño de partícula del sólido seleccionado en la recrystalización y limita el tamaño de partícula conseguido a partículas nanoestructuradas. Las nanopartículas son capturadas así dentro del clatrato, en donde se incluyen las nanopartículas mediante una jaula de clatrato formada de la fusión de moléculas del receptáculo anfitrión en la superficie de las nanopartículas.

Después del tratamiento, las nanopartículas así preparadas retienen una porción de la matriz estructurada de fluido como un receptáculo o estructura "receptora" para el "sustrato" añadido, es decir, sólido seleccionado. Esta combinación de receptor/sustrato es una jaula de clatrato con una nanopartícula unida a, o situada dentro de, la estructura, dando como resultado la retención de la partícula sustrato dentro de, o la unión de la partícula sustrato a, el receptáculo anfitrión. La composición de la jaula de clatrato procede de una porción del sólido particular que se disuelve, como el sustrato, en la matriz estructurada de fluido. Después del enfriamiento rápido de la reacción con agua y el ajuste del pH, la eliminación de las sales y los otros componentes del gel no unidos a las nanopartículas proporciona una dispersión coloidal estable.

En la dispersión, se cree que el clatrato estabiliza la dispersión, inhibe la aglomeración entre partículas sustrato y sirve como andamiaje para la unión de otras moléculas a la superficie de la partícula sustrato. Estas uniones pueden incluir grupos funcionales cargados que aumenten el potencial zeta, inhiban además la aglomeración y potencien la estabilidad de las dispersiones coloidales preparadas a partir de las partículas. No se requieren etapas de estabilización adicionales mediante el procedimiento inventivo.

Otros mecanismos pueden contribuir también a la estabilidad de las dispersiones coloidales descritas en la presente memoria. En particular, para ciertos receptáculos anfitriones, analizados a continuación, puede estar implicada caramelización en la estabilización de la dispersión coloidal de nanopartículas resultante. La caramelización puede ser fomentada por las condiciones de acidez y deshidratación resultantes del uso de ácido superfosfórico y ácido sulfúrico más concentrado. Los ácidos también presentan la capacidad para disolver sólidos como pigmentos, por ejemplo, que tengan atracciones intramoleculares muy fuertes entre las moléculas del sólido y que no sean muy solubles en la mayoría de los demás disolventes. Esto puede ser debido a que la acidez tiende a debilitar ciertas atracciones intramoleculares, tales como los enlaces de hidrógeno. Por esta razón, los ácidos pueden ser disolventes preferidos, aunque la invención no es tan limitada.

Debería evitarse una caramelización extrema debido a que puede dar como resultado partículas mayores y un coloide menos estable. Por lo tanto, dependiendo del receptáculo anfitrión usado para formar el gel, las concentraciones de los ácidos u otros disolventes pueden variar. Por ejemplo, con maltodextrina, si la concentración de ácido sulfúrico u otro ácido es demasiado alta, tendrá lugar carbonización "quedará quemada", que es un ejemplo muy extremo de caramelización.

Los carbohidratos, en particular, incluyendo sin limitación polisacáridos y ciclodextrinas, experimentan reacciones de caramelización. Estas reacciones transcurren típicamente a temperaturas en exceso de 100 °C; sin embargo, se sabe que son activadas en condiciones ácidas y de deshidratación que se encuentran, por ejemplo, en las reacciones en poli(ácido fosfórico) (superfosfórico 105 %), ácido sulfúrico (80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) descritas en la presente memoria. Se cree que la caramelización puede fortalecer o contribuir a la resistencia y la estabilidad de la estructura de la jaula de clatrato resultante y puede ayudar a aumentar la estabilidad coloidal de la dispersión de partículas, aumentando las características hidrófilas del receptáculo anfitrión que rodea a las partículas sustrato. También es posible que la caramelización pueda introducir nuevos restos químicos, tales como cetonas que puedan servir como "asas" para la unión de otros grupos a la partícula o puede dar como resultado directamente la formación de grupos ácidos en la superficie del receptáculo que rodea a la partícula sustrato que aumenta el potencial zeta y así estabilice el coloide. El uso de aldehídos, tales como ácido glioxílico, también puede contribuir a, y facilitar, las uniones o los enlaces entre moléculas de receptáculos anfitriones y sólidos sustrato.

Aunque no se desea estar ligados a ninguna teoría particular, se cree que el receptáculo anfitrión seleccionado, cuando se dispersa en un medio ácido líquido (u otro disolvente) forma regiones dentro de la matriz estructurada de

fluido resultante en la que se restringe el crecimiento de las partículas. El material sustrato añadido al fluido estructurado puede llegar a organizarse en estas regiones, tanto mientras se está disolviendo como también mientras tiene lugar la recristalización de manera que el tamaño de partícula se reduce y se maximiza el -AG (cambio de energía libre) para la interacción entre el material sustrato y la región receptora en un procedimiento de recocido. Este cambio de energía libre para la interacción entre el material sustrato y la región receptora supone interacciones de unión no covalente y fuerzas de atracción entre ellos, incluyendo enlace no polar (hidrófobo y Van der Waals), apilamiento π , polar y enlace de hidrógeno. El -AG (suponiendo cambio negativo en energía libre un procedimiento que será espontáneo) para esta interacción puede ayudar a conducir a la reducción del tamaño de partícula del material sustrato a fin de que aumente el área de contacto entre las superficies del material sustrato y la región receptora. Después de la etapa de enfriamiento rápido, las interacciones entre la región receptora y el material sustrato se fijan sustancialmente.

Desde otra vista del procedimiento inventivo, las fuerzas de atracción entre la superficie de la partícula sustrato y el fluido estructurado pueden describirse como fuerzas adhesivas entre la partícula y el fluido. Se entiende generalmente que las disoluciones y dispersiones de polisacáridos y otros carbohidratos, incluyendo ciclodextrinas e incluso azúcares simples y polioles, son "pegajosas". Además, el tiempo requerido para las reordenaciones de estructura en estos fluidos puede conducir a comportamiento viscoelástico en donde la viscosidad del fluido varía dependiendo de la escala de tiempo de la fuerza aplicada al fluido. Romper la adhesión entre una superficie de partícula y una matriz de fluido viscoelástica o pegajosa puede requerir más de 10 000 veces la cantidad de energía liberada en la formación de la interacción adhesiva. Las razones para esto siguen siendo poco claras.

Entre otras contribuciones, el cambio de energía ha sido atribuido a la separación de entrelazamientos moleculares formados entre las superficies adheridas, inestabilidades interfaciales e incluso cavitación (Zhao, Zeng, Tian y Israelichvili; PNAS, 2006: Vol. 103, número 52, 19624-19629). La cavitación es una fuente de energía altamente focal que es muy útil para la reducción del tamaño de partícula. Reciente trabajo publicado prevé que la viscosidad mayor fomenta el inicio de cavitación a una velocidad de flujo menor (Padrino, Joseph, Funada, Wang, Sirigano; J. Fluid Mech., 2007: Vol. 578, pp. 381-411). Este trabajo también citó evidencia experimental para soportar el comienzo de la cavitación a velocidades de flujo menores en fluidos más viscosos.

Las tecnologías de la técnica anterior para preparar coloides estables de nanopartículas, en particular para chorro, fomentan la cavitación por choque de flujos de fluido o en campos de ultrasonidos. Especialmente, para muchas aplicaciones en las que se requiere una dispersión coloidal de partículas pequeñas, no es deseable una alta viscosidad. Esto es particularmente verdad para dispersiones coloidales preparadas para aplicaciones de chorro. Es una característica de los procedimientos inventivos que la matriz estructurada de fluido presente alta viscosidad durante la reducción del tamaño de partícula. Además, los componentes receptores de la matriz estructurada de fluido que no se utilizan en la formación del clatrato que rodea a la partícula sustrato se retiran fácilmente después del enfriamiento rápido de la reacción, por ejemplo, por ultrafiltración de membrana, reduciéndose así la viscosidad. Esto facilita el procedimiento de reducción del tamaño de partícula fácilmente y eficazmente en una matriz estructurada de fluido de alta viscosidad para preparar coloides estables de pequeñas partículas, al tiempo que permanece con una viscosidad adecuada para aplicaciones de chorro.

Por lo tanto, el procedimiento inventivo es distinto de los procedimientos de la técnica anterior en donde el tamaño de partícula se reduce en un medio de alta viscosidad y la viscosidad permanece alta en la dispersión coloidal final de las partículas. El procedimiento inventivo proporciona inesperadamente una reducción rápida del tamaño de partícula incluso a baja velocidad del fluido y es una tecnología distintiva, única, para reducir el tamaño de partícula por iniciación de cavitación en un fluido estructurado de alta viscosidad que se proporciona fácilmente en una dispersión coloidal de baja viscosidad de pequeñas partículas por simple tratamiento, tal como ultrafiltración de membrana. Las dispersiones coloidales estables, inventivas, son útiles para la preparación de dispersiones para chorro y otras dispersiones coloidales estables de partículas.

Gran parte de la energía que se aplica para separar las superficies adheridas se disipa en la deformación del material a granel (Ruths and Granick, Langmuir Vol. 14, número 7, 1804-1814). Esta deformación puede contribuir a la rotura de las fuerzas cohesivas que mantienen junta la partícula. La reducción del tamaño de las partículas arrastradas en el fluido estructurado puede tener lugar si estas fuerzas de atracción superan las fuerzas cohesivas en la partícula.

Se sabe además que las nanoestructuras, tales como grafeno, pueden formarse por despegue de capas de la superficie de un material que se adhiere a la superficie de otro material, tal como una cinta adhesiva. Asimismo, el fluido estructurado puede asociar con eficacia la energía de mezclamiento para separar la partícula sustrato, que es distinto de métodos típicos de reducción del tamaño de partícula que rompen la partícula por impacto de medios o una onda de choque. Incluso velocidades relativamente lentas del flujo del fluido estructurado pueden separar la partícula sustrato, posiblemente centrándose en la energía de mezclamiento para desplazarse secuencialmente a lo largo de una fase cristalina del sólido sustrato seleccionado y "descomprimir" las interacciones entre las facetas del cristal, reduciendo así el tamaño de partícula. Además, a estas velocidades de flujo más lentas, los componentes receptores del fluido estructurado tienen más tiempo para reorganizarse en la superficie de la partícula recién formada y maximizar las fuerzas de atracción entre los componentes receptores del fluido y la partícula sustrato.

De acuerdo con esto, el procedimiento inventivo es una tecnología distintiva que se centra en la energía mecánica para reducir el tamaño de partícula para formar un coloide en una fase condensada (el gel) para la preparación de dispersiones para chorro y otras dispersiones coloidales estables de partículas, que difiere significativamente de los procedimientos abrasivos o de impacto de onda de choque descritos hasta ahora para la reducción del tamaño de partícula. Además, las propiedades químicas de la matriz estructurada de fluido, tal como por ejemplo el pH, pueden servir para disminuir las propiedades cohesivas en las partículas sustrato incluso cuando no se disuelven las partículas. Esto puede hacerse, por ejemplo, debilitando el enlace de hidrógeno en la partícula, protonando los aceptores de enlace de hidrógeno o desprotonando los donadores de enlace de hidrógeno haciéndolos más susceptibles de reducción del tamaño de partícula mediante este procedimiento de "despegue".

En resumen, los procedimientos inventivos consiguen una excelente y sorprendente reducción del tamaño de partícula, sin molienda de medios, ultrasonidos o flujo de fluido a alta velocidad. También consiguen inesperadamente alta estabilidad coloidal de las nanopartículas resultantes, sin añadir tensioactivos o polímeros o compuestos intermedios reactivos que se unan de manera covalente a la superficie de la partícula. Aunque no se desea estar ligados a ninguna teoría particular, se cree que, a diferencia de las técnicas de la técnica anterior para preparar coloides estables de nanopartículas, en particular para chorro, los procedimientos inventivos:

1. Reducen el tamaño de las partículas disolviéndolas y recristalizándolas en una matriz de fluido estructurada que restringe su crecimiento y fomenta la reducción del tamaño de partícula por atracción aumentada ($-\Delta G$) entre la superficie aumentada de las partículas y los componentes receptores del fluido estructurado.

2. Reducen el tamaño de las partículas fomentando la cavitación, inducida por energía de mezclado (mecánica) en un fluido estructurado de alta viscosidad incluso a bajas velocidades del fluido.

3. Reducen el tamaño de las partículas asociando con eficacia la energía de mezclado (mecánica) por interacciones de atracción entre el fluido estructurado y la superficie de la partícula para despegar capas de la superficie de la partícula incluso a bajas velocidades del fluido.

4. Estabilizan la superficie aumentada de las nanopartículas por fusión de los componentes de la matriz estructurada de fluido por caramelización o transglucosilación entre azúcares o reticulación por un acetal para formar un clatrato con la partícula.

5. Estabilizan la dispersión coloidal de las nanopartículas aumentando el potencial zeta por grupos cargados en la superficie del clatrato derivado de grupos ácidos formados por caramelización, grupos cargados unidos al clatrato por acetales o grupos cargados unidos al clatrato por otras químicas.

Es una característica crítica de la invención que los componentes que forman la matriz estructurada de fluido (es decir, receptáculos anfitriones), que no se unen fuertemente (no de manera covalente) a la partícula sustrato, pueden separarse, de manera que el producto final sea una dispersión de partículas nanoestructuradas que contengan un núcleo de partículas sustrato rodeadas por un receptáculo anfitrión (la jaula de clatrato) formado en la matriz estructurada del fluido. Esta separación es necesaria para que el producto final pueda obtenerse con la concentración deseada de material sustrato y en el rango de tamaño de partícula deseado y con la viscosidad deseada, todos los cuales son esenciales cuando las partículas se están preparando para aplicaciones de chorro.

La separación puede llevarse a cabo, preferiblemente, por un procedimiento de ultrafiltración de membrana. Es por lo tanto una característica de esta invención que los componentes del receptáculo anfitrión y el líquido usado para formar el fluido estructurado puedan pasar por la membrana de ultrafiltración mientras es retenido el producto de clatrato, es decir, las partículas receptoras/sustrato. La invención proporciona una matriz estructurada de fluido usando componentes del receptáculo anfitrión seleccionados, como se describió anteriormente, muchos de los cuales están en, o son menores que, la escala de las partículas finales deseadas. Esto se lleva a cabo seleccionando los componentes receptores con la escala deseada. Sin embargo, la invención no requiere componentes receptores de ninguna escala particular. Por esta razón, si se usan mayores polisacáridos, cavitando u otros receptáculos anfitriones en líquido para formar el fluido estructurado, su uso requiere una etapa de digestión u otra etapa de pretratamiento para reducirlos a componentes que puedan pasar fácilmente por la membrana de ultrafiltración. Esta digestión puede implicar, por ejemplo, la hidrólisis u otra escisión por etapas de digestión oxidativa o por radicales libres. Se debe tener cuidado para que las etapas de digestión no interfieran con la formación de las nanopartículas y/o degraden o perjudiquen las propiedades deseadas de las partículas finales, sin limitación: pigmento rojo 122, disoluciones sólidas de quinacridonas mixtas tales como Magenta D 4500 J (disolución sólida de quinacridonas) Cinquasia®, pigmento azul 15, pigmento verde 7, pigmento verde 36, pigmento amarillo 74, pigmento amarillo 180, pigmento amarillo 120 o pigmento rojo 177 o negro de carbón o grafito. Otras clases de pigmentos coloreados incluyen, por ejemplo, antraquinonas, azules de ftalocianina, verdes de ftalocianina, diazos, monoazos, pirantronas, perilenos, amarillos heterocíclicos, quinacridonas y (tio)indigoides. Ejemplos representativos de quinacridonas incluyen: pigmento naranja 48, pigmento naranja 49, pigmento rojo 122, pigmento rojo 192, pigmento rojo 202, pigmento rojo 206, pigmento rojo 207, pigmento rojo 209, pigmento violeta 19 y pigmento violeta 42. Ejemplos representativos de antraquinonas incluyen: pigmento rojo 43, pigmento rojo 104 (rojo de perinona), pigmento rojo 216 (rojo de pirantrona bromada) y pigmento rojo 226 (rojo de pirantrona). Ejemplos representativos

de perilenos incluyen: pigmento rojo 128, pigmento rojo 149, pigmento rojo 168 (dibromoantantrona disponible en Clariant como SCARLET GO), pigmento rojo 179, pigmento rojo 190, pigmento violeta 19, pigmento rojo 189 y pigmento rojo 224. Ejemplos representativos de tioindigoides incluyen: pigmento rojo 86, pigmento rojo 87, pigmento rojo 88, pigmento rojo 181, pigmento rojo 198, pigmento violeta 36 y pigmento violeta 38. Ejemplos representativos de amarillos heterocíclicos incluyen: pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 3, pigmento amarillo 12, pigmento amarillo 13, pigmento amarillo 14, pigmento amarillo 17, pigmento amarillo 65, pigmento amarillo 73, pigmento amarillo 74, pigmento amarillo 151, pigmento amarillo 117, pigmento amarillo 128, pigmento amarillo 138 y pigmento amarillo 155.

Otros sólidos adecuados para inclusión como partículas sustrato incluyen: colorantes, tintes, aromas, saborizantes, fragancias, productos químicos, tanto orgánicos como minerales, metales e iones metálicos, productos farmacéuticos, indicadores químicos, indicadores biológicos, moléculas biológicas, sensores y analitos biológicos, reactivos y similares.

Mientras puede usarse reducción del tamaño de partícula por molienda junto con los presentes métodos, dependiendo del sólido sustrato seleccionado, típicamente no se requiere obtener una reducción del tamaño de partícula, excepto cuando las dimensiones de los componentes moleculares del sólido sustrato seleccionado para inclusión sean mucho mayores que el tamaño de partícula deseado o aglomerado por enlaces covalentes, como en el caso de algunos negros de carbón. En cualquier caso, teniendo lugar la reducción del tamaño de partícula previamente a la introducción del sólido seleccionado y pigmento violeta 38. Ejemplos representativos de amarillos heterocíclicos incluyen: pigmento amarillo 1, pigmento amarillo 3, pigmento amarillo 12, pigmento amarillo 13, pigmento amarillo 14, pigmento amarillo 17, pigmento amarillo 65, pigmento amarillo 73, pigmento amarillo 74, pigmento amarillo 151, pigmento amarillo 117, pigmento amarillo 128, pigmento amarillo 138 y pigmento amarillo 155.

Otros sólidos adecuados para inclusión como partículas sustrato incluyen: colorantes, tintes, aromas, saborizantes, fragancias, productos químicos, tanto orgánicos como minerales, metales e iones metálicos, producto farmacéutico, indicadores químicos, indicadores biológicos, moléculas biológicas, sensores y analitos biológicos, reactivos y similares.

Mientras puede usarse reducción del tamaño de partícula por molienda junto con los presentes métodos, dependiendo del sólido sustrato seleccionado, típicamente no se requiere obtener una reducción del tamaño de partícula, excepto cuando las dimensiones de los componentes moleculares del sólido sustrato seleccionado para inclusión sean mucho mayores que el tamaño de partícula deseado o se aglomeren por enlaces covalentes, como en el caso de algunos negros de carbón. En cualquier caso, la reducción del tamaño de partícula que tiene lugar previamente a la introducción del sólido seleccionado en la matriz estructurada de fluido no se pretende que dé como resultado nanopartículas, sino más bien que facilite la formación de las nanopartículas en el procedimiento inventivo.

El método para preparar las composiciones inventivas se proporciona en una etapa de mezclamiento, añadiéndose todos los componentes en secuencia. Un fluido ácido u otro medio disolvente con agitación al tiempo que se añade un polisacárido modificado, cavitando u otra molécula estructurada de manera similar, seguido por la adición del sólido seleccionado, también con agitación. Esta mezcla se calienta y se agita de manera continua a una temperatura fijada y durante un periodo de tiempo fijado para conseguir una reducción del tamaño de partícula y recocido. El enfriamiento rápido y la filtración posterior proporcionan un producto estabilizado puro que es una dispersión coloidal a base de nanopartículas estable. No se requieren etapas de reducción de tamaño de partícula o estabilización coloidal separadas.

En algunos casos, con la terminación de la fase de reducción de tamaño/recocido, pueden añadirse componentes adicionales a la reacción, tales como ácido sulfúrico y la mezcla continuada calentándose a una temperatura fijada y agitada durante un periodo de tiempo adicional. Esta etapa adicional puede ser útil cuando el disolvente principal usado para formar la matriz estructurada de fluido (gel) sea ácido glioxílico. El ácido glioxílico contiene un ácido carboxílico directamente unido a un grupo aldehído. El grupo aldehído puede unirse a grupos hidroxilo en las ciclodextrinas o polisacáridos por una unión acetal y la formación de la unión acetal se fomenta normalmente con la adición de algún ácido mineral, tal como ácido sulfúrico. La razón para hacer reaccionar ciclodextrina con ácido glioxílico y posteriormente ácido sulfúrico es que puede fomentar conexiones entre las ciclodextrinas o los polisacáridos y fortalecer así la jaula de clatrato y, además, puede fomentar la caramelización del polisacárido. Pueden incluirse otras modificaciones similares del procedimiento, sin embargo, la clave es que la dispersión coloidal a base de nanopartículas se cree aún combinando todos los componentes en una etapa, con modificaciones del procedimiento adicionales útiles para estabilizar la dispersión más.

Las temperaturas empleadas en el procedimiento oscilan en general de aproximadamente 40 °C a 100 °C durante la fase de mezclamiento de los componentes y de aproximadamente 40 °C a 100 °C durante la fase de reducción de tamaño/recocido, aunque pueden usarse temperaturas ligeramente inferiores o superiores.

El enfriamiento rápido se realiza normalmente con la adición de agua; sin embargo, pueden usarse otros componentes para enfriamiento rápido. La adición de agua reduce la solubilidad del pigmento (u otro sólido

seleccionado) en la dispersión, de manera que el tamaño de partícula ya no cambie. También puede reducir o detener las reacciones que impliquen las ciclodextrinas u otros polisacáridos, tal como caramelización.

La disolución que se enfría rápidamente puede incluir otros componentes para ayudar a la estabilización, tales como ácido glioxílico, u otros compuestos que puedan reaccionar para unirse mediante enlaces covalentes a la jaula de clatrato. La idea detrás del uso del ácido glioxílico en el enfriamiento rápido es facilitar la unión entre los grupos hidroxilo de las ciclodextrinas, los polisacáridos, azúcares o calixarenos por uniones acetal, fortaleciendo el clatrato, y también aumentar el potencial zeta en la partícula por unión de un grupo carboxilato cargado a la superficie de la partícula, estabilizando más la dispersión.

Otros compuestos de enfriamiento rápido útiles que facilitan las uniones y estabilizan más la dispersión incluyen otros aldehídos, que pueden reaccionar para formar hemiacetales y acetales, hidrazinas, hidroxilaminas, aminas, epóxidos, aceptores para adiciones nucleófilas de conjugado, tales como ácido acrílico o ésteres de acrilato, dienios conjugados, dienófilos y otros compuestos que puedan reaccionar con nucleófilos (tales como grupos hidroxilo), electrófilos (tales como grupos carbonilo), dienios conjugados (tales como furanos) o dienófilos en la jaula de clatrato. Estos compuestos también pueden unirse a la jaula de clatrato en una fase posterior que el enfriamiento rápido de la reacción, por ejemplo, después de que se haya ajustado el pH y también después de que las partículas se hayan purificado, por ejemplo, por filtración, centrifugación o ultrafiltración. Los compuestos que se unen al clatrato pueden usarse para modificar las propiedades del clatrato. Por ejemplo, los compuestos que soportan grupos cargados pueden unirse al clatrato para aumentar el potencial zeta de la partícula y ayudar a mejorar la estabilidad coloidal de una dispersión de las partículas. Alternativamente, los grupos pueden estar unidos, que puede aumentar la afinidad de las partículas por sustratos particulares tales como papel o textiles o modular la afinidad incluso más específicamente, por ejemplo, por biotinylation o incluso por unión de anticuerpos.

Pueden añadirse compuestos alcalinos para neutralizar el ácido. Compuestos neutralizantes ácidos adecuados incluyen, carbonatos de sodio, potasio u otro metal alcalino, bicarbonatos de sodio, potasio u otro metal alcalino, hidróxidos de sodio, potasio u otro metal alcalino, amoníaco o compuestos de amonio y aminas orgánicas.

La invención se ilustra por varias realizaciones descritas en general a continuación y en los ejemplos.

En una realización preferida, el gel se prepara por calentamiento de un poli(ácido fosfórico) (ácido superfosfórico 105 %), con agitación, mientras se añade maltodextrina (MALTRIN M100) con agitación. El clatrato se forma después añadiendo las partículas sustrato seleccionadas al gel, también con agitación. Una realización alternativa para formar el gel puede incluir usar oligómeros de carbohidratos incluso inferiores, jarabe de maíz y similares o incluso azúcares simples, tales como dextrosa, fructosa o glucosa o polioles tales como etilenglicol, glicerina, sorbitol, xilitol y similares.

En otra realización preferida, el gel se prepara por calentamiento de un poli(ácido fosfórico) (ácido superfosfórico 105 %), con agitación, mientras se añade β -ciclodextrina (CAVAMAX W7) con agitación. El clatrato se forma después añadiendo las partículas sustrato seleccionadas, también con agitación.

En otra realización preferida más, el gel se prepara por calentamiento de ácido glioxílico (50 %), con agitación, mientras se añade β -ciclodextrina (CAVAMAX W7) con agitación. Una realización alternativa para formar el gel puede incluir usar

En este ejemplo, se añade poli(ácido fosfórico) (ácido superfosfórico 105 %), con agitación, y maltodextrina (MALTRIN M-100) con agitación. La relación en masa final fue aproximadamente 1,06 de maltodextrina a 1,00 de ácido superfosfórico (105 %).

A una temperatura entre aproximadamente 80 °C y 100 °C, se añadió pigmento coloreado elegido de pigmento rojo 122, pigmento azul 15 o pigmento amarillo 74, al gel con agitación. La relación en masa final fue aproximadamente 0,2 de pigmento a 1,00 de ácido superfosfórico 105 %. Después de esto, se agitó el gel a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocado durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción del tamaño/recocado, se enfrió rápidamente la reacción por adición de agua a la mezcla de reacción.

Ejemplo 2. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

En este ejemplo, se calentó el poli(ácido fosfórico), con agitación, y β -ciclodextrina (CAVAMAX W7) con agitación.

La relación en masa final fue aproximadamente 1,06 de β -ciclodextrina a 1,00 de ácido superfosfórico 105 %. A una temperatura entre aproximadamente 40 °C y 60 °C, se añadió pigmento coloreado elegido de pigmento rojo 122, pigmento azul 15, pigmento verde 7, pigmento verde 36 o pigmento amarillo 74, al gel con agitación. La relación en masa final fue aproximadamente 0,2 de pigmento a 1,00 de ácido superfosfórico 105 %. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocado durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción del tamaño/recocado, se enfrió rápidamente la reacción por adición de agua a la mezcla de reacción o por adición de la mezcla de reacción a agua.

Ejemplo 3. Preparación de una dispersión coloidal a base de nanopartículas autoensambladas de pigmento usando ciclodextrina.

En este ejemplo, se calentó el ácido glioxílico (50 %), con agitación, mientras se añadía β -ciclodextrina (CAVAMAX W7) con agitación. La relación en masa final fue aproximadamente 1,99 de β -ciclodextrina a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso. A una temperatura entre aproximadamente 40 °C y 60 °C, se añadió pigmento amarillo 180 al fluido de gel con agitación. En este ejemplo específico, la relación en masa final fue aproximadamente 0,083 de pigmento a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocido durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción del tamaño/recocido, 0,9 partes (relativo a 1,00)

parte de ácido glioxílico (50 %) acuoso) de ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 93 % - 98 %) se añadió a la reacción, se agitó y se calentó a 60 °C durante unas 6 horas adicionales previamente a enfriar rápidamente por adición de agua.

Ejemplo 4. Reducción de tamaño de partícula por molienda de negro de carbón.

El procedimiento del ejemplo 3 se modificó para que incluyera reducción de tamaño de partícula por molienda en el caso de negro de carbón como sólido/pigmento seleccionado.

Ejemplo 5. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

El procedimiento del ejemplo 2 se modificó para que incluyera una relación de masa final de aproximadamente 0,4 de pigmento coloreado elegido de: pigmento rojo 122, Magenta D 4500 J Cinquasia®, pigmento azul 15 o pigmento amarillo 180 a 1,00 de ácido superfosfórico 105 % a aproximadamente 1,06 de β -ciclodextrina. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocido durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción del tamaño/recocido, se enfrió rápidamente la reacción por adición de la mezcla de reacción a agua.

Ejemplo 6. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

El procedimiento del ejemplo 3 se modificó para que incluyera una relación en masa final de aproximadamente 1,99 de β -ciclodextrina a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso a 0,25 de pigmento coloreado elegido de: pigmento amarillo 180, pigmento amarillo 120 o pigmento rojo 177 a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocido durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción de tamaño/recocido, se añadieron 1,35 partes (relativo a 1,00 parte de ácido glioxílico (50 %) acuoso) de ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 93 % - 98 %) a la reacción, se agitó y se calentó a 60 °C durante unas 4 horas adicionales previamente a enfriar rápidamente por adición de la mezcla de reacción a agua.

Ejemplo 7. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

El procedimiento del ejemplo 3 se extendió para que incluyera la adición de aproximadamente 0,5 partes de ácido acético glacial (relativo a 1,00 parte de ácido glioxílico (50 %) acuoso) a la mezcla de reacción.

En los ejemplos anteriores, se llevó a cabo enfriamiento rápido por la adición de agua o por la adición de la mezcla de reacción a agua. El ácido superfosfórico que se enfría rápidamente, 105 %, a aproximadamente 1,06 de β -ciclodextrina. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocido durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción del tamaño/recocido, se enfrió rápidamente la reacción por adición de la mezcla de reacción a agua.

Ejemplo 6. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

El procedimiento del ejemplo 3 se modificó para que incluyera una relación en masa final de aproximadamente 1,99 de β -ciclodextrina a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso a 0,25 de pigmento coloreado elegido de: pigmento amarillo 180, pigmento amarillo 120 o pigmento rojo 177 a 1,00 de ácido glioxílico (50 %) acuoso. Después de esto, se agitó la mezcla de gel/pigmento a temperatura elevada para reducción del tamaño y recocido durante algún periodo de tiempo. A la terminación del periodo de reducción de tamaño/recocido, se añadieron 1,35 partes (relativo a 1,00 parte de ácido glioxílico (50 %) acuoso) de ácido sulfúrico concentrado (aproximadamente 93 % - 98 %) a la reacción, se agitó y se calentó a 60 °C durante unas 4 horas adicionales previamente a enfriar rápidamente por adición de la mezcla de reacción a agua.

Ejemplo 7. Preparación de una dispersión de pigmento coloidal a base de nanopartículas autoensambladas usando ciclodextrina.

El procedimiento del ejemplo 3 se extendió para que incluyera la adición de aproximadamente 0,5 partes de ácido acético glacial (relativo a 1,00 parte de ácido glioxílico (50 %) acuoso) a la mezcla de reacción.

En los ejemplos anteriores, se llevó a cabo enfriamiento rápido por la adición de agua o por la adición de la mezcla de reacción a agua. La disolución que se enfría rápidamente también puede comprender otro componente, tal como ácido glioxílico u otro aldehído tal como formaldehído o glutaraldehído u otro polialdehído, para mejorar la estabilidad del producto final, por las razones indicadas anteriormente. Pueden añadirse otros ácidos a la disolución que se enfría rápidamente también. El agua de enfriamiento rápido también puede contener una base para ayudar a neutralizar la mezcla ácida, tal como carbonato de sodio o hidróxido de sodio.

- 10 Las mezclas de reacción que resultan de la adición de los pigmentos al gel pueden continuar, después del periodo de reducción de tamaño/recocido, mezclándose a una temperatura fijada durante una duración fijada hasta que se mezclan en un volumen mayor de agua.

Después del enfriamiento rápido final de las mezclas de reacción, se llevó a cabo ultrafiltración de membrana para retirar los componentes de la matriz estructurada de fluido que fueron incorporados en las nanopartículas y otras impurezas, al tiempo que se retienen las nanopartículas. La etapa de purificación ayudó a estabilizar las dispersiones.

Después de la etapa de ultrafiltración de membrana, se retiraron las partículas mayores y menos estables de la dispersión, por sedimentación y decantación, centrifugación, filtración o por alguna combinación de estas. Las dispersiones así preparadas mostraron una excelente estabilidad coloidal.

- 20 Las tintas preparadas usando las dispersiones coloidales anteriores de pigmentos coloreados orgánicos demostraron excelentes propiedades de chorro, que fueron demostradas usando una impresora de pigmento térmica HP B 8850 A3.

Ejemplo 8 - Análisis de composición

Los datos (véanse las tablas 1-3 a continuación) obtenidos por el uso de ftalocianina de cobre autodispersada preparada según el ejemplo 2 en un gel de β -ciclodextrina en ácido superfosfórico (105 %) indican que queda muy poco fosfato o polifosfato unido a las partículas nanoestructuradas formadas usando el gel. Los datos espectroscópicos indicaban que la superficie de las partículas se caracterizaba por un alto contenido de carbono altamente oxigenado, incluyendo cetonas y ácido carboxílico. Por lo tanto, se cree, y los datos lo soportan, que la reacción fomentaba la caramelización entre las moléculas de ciclodextrina que formaban la jaula de clatrato alrededor de la partícula. Los ácidos carboxílicos formados por el procedimiento también pueden ser un factor crítico que contribuya a la estabilidad de las dispersiones coloidales de estas partículas. Se han interpretado los datos de TOF-SIM para mostrar la ausencia de una β -ciclodextrina no modificada. Este hallazgo ayudó a distinguir el procedimiento inventivo de la técnica anterior.

Concentración de elemento de partícula a granel [PPM en peso]

- 35 C ~ 62 % en peso
N 14 % en peso
O 5,2 % en peso
S < 10 PPM
H 3,1 % en peso
- 40 C, S determinados por IR de combustión
N, H determinados por IGF-TC
O determinado por IGF-NDIR

Tabla 1: Concentraciones atómicas de superficie de partícula (en %) por XPS^a

Muestra	C	N	O	Na	S	Cu	N/Cu
Ftalocianina de cobre autodispersada	73,6	14,8	8,5	0,7	0,1	2,3	6,5
Polvo de ftalocianina de cobre	74,8	19,9	2,3	-	-	3,0	6,6

^aNormalizado al 100 % de los elementos detectados. XPS no detecta H o He.

^bUna línea discontinua "-" indica que el elemento no es detectado.

Tabla 2: Estados químicos del carbono (en % de C total) por XPS

Muestra	C-C,H	CN2	C-O	C=O/O-C-O	C2NCu	O-C=O	Reorganización*
Ftalocianina de cobre autodispersada	57	19	7	4	3	2	8
Polvo de ftalocianina de cobre	67	23	-	-	4	-	7

* La estructura reorganizada en un espectro es resultante de una transición $\pi \rightarrow \pi^*$ con frecuencia indicativa de aromaticidad.

5 Tabla 3: Estados químicos del oxígeno (en % de O total) por XPS

Muestra	C=O	C-O	H2O
Ftalocianina de cobre autodispersada	12	77	11

Ejemplo 9 - Análisis de composición

Los datos (véanse las tablas 4-6 a continuación) obtenidos por el uso de pigmento amarillo 180 autodispersado, preparado según el ejemplo 6, en un gel de β -ciclodextrina en ácido glioxílico (50 % acuoso) indicaban que la superficie de las partículas se caracterizaba por un alto contenido en carbono altamente oxigenado, incluyendo cetonas y ácido carboxílico. Por lo tanto, se cree, y los datos lo soportan, que la reacción fomentaba una formación de acetal entre ácido glioxílico y/o la caramelización entre las moléculas de ciclodextrina que formaban la jaula de clatrato alrededor de la partícula. Los ácidos carboxílicos formados por el procedimiento también pueden ser un factor crítico que contribuya a la estabilidad de las dispersiones coloidales de estas partículas. Se ha interpretado que los datos de TOF-SIM demuestran la ausencia de una β -ciclodextrina no modificada. Este hallazgo ayudó a distinguir el procedimiento inventivo de la técnica anterior. TOF-SIM detectó un pico significativo atribuido a ácido glioxílico.

Tabla 4: Concentraciones atómicas (en % atómico)^B

Muestra	C	N	O	Na	Cl
Pigmento amarillo 180 autodispersado	73,8	10,5	14,9	0,8	0,1

^a Normalizado al 100 % de los elementos detectados. XPS no detecta H o He.

Tabla 5: Estados químicos del carbono (en % de C total)

Muestra	C-C/C-H	C-O/C-N	C=O/O-C-N	O=C-O
Pigmento amarillo 180 autodispersado	70	20	8	2

Tabla 6: Estados químicos del oxígeno (en % de O total)

Muestra	C=O	C-O	H ₂ O?
Pigmento amarillo 180 autodispersado	53	45	2

- 5 Según las leyes de patentes, se han descrito el mejor modo y las realizaciones preferidas.

REIVINDICACIONES

1. Un clatrato a base de nanopartículas que comprende:
una partícula sustrato sólida retenida en un compuesto receptor que comprende un polisacárido natural o modificado, cavitando, azúcar simple o poliol simple mezclado en un medio ácido que comprende poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (~ 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o mezclas de los mismos para formar un gel.
2. El clatrato a base de nanopartículas según la reivindicación 1, en donde el polisacárido natural es amilosa, en donde el polisacárido modificado es maltodextrina y en donde el cavitando es una ciclodextrina, calixareno o cucurbituril.
3. El clatrato a base de nanopartículas según la reivindicación 1, en donde la partícula sustrato sólida es un pigmento, un tinte, un colorante, una composición farmacéutica, una composición química inorgánica u orgánica o una composición biológica.
4. Una dispersión coloidal de clatratos a base de nanopartículas según la reivindicación 1.
5. Una nanopartícula formada por el procedimiento de:
calentar un medio ácido con agitación, en donde el medio ácido comprende poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (~ 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o sus mezclas,
añadir un receptáculo anfitrión que comprenda un polisacárido natural o modificado, cavitando, azúcar simple o poliol simple con agitación, al medio ácido para formar un gel,
añadir una partícula sustrato sólida, con agitación, al gel para formar una mezcla,
agitar la mezcla a una temperatura elevada durante un tiempo fijado para reducción del tamaño de partícula y recocido y
enfriar rápidamente la mezcla.
6. La nanopartícula según la reivindicación 5, en donde:
el polisacárido natural comprende amilosa,
el polisacárido modificado comprende maltodextrina,
el cavitando comprende ciclodextrina, calixareno o cucurbituril y
la mezcla se enfría rápidamente mediante agua.
7. La nanopartícula según la reivindicación 5, en donde las temperaturas bajo las cuales se lleva a cabo el procedimiento oscilan de 40 °C a 100 °C.
8. La nanopartícula según la reivindicación 6, en donde el agua de enfriamiento rápido comprende además un compuesto estabilizador, un compuesto neutralizante de ácido o combinaciones de los mismos.
9. La nanopartícula según la reivindicación 5, que comprende además la etapa de separar de la mezcla moléculas de receptáculos anfitriones, no reaccionadas, para obtener una dispersión coloidal estabilizada de la partícula sustrato sólida en el gel.
10. La nanopartícula según la reivindicación 6, en donde el polisacárido modificado es maltodextrina y en donde la partícula sustrato sólida es un pigmento.
11. La nanopartícula según la reivindicación 10, en donde el pigmento comprende: pigmento rojo 122, Magenta d 4500 J Cinquasia®, pigmento azul 15, pigmento verde 7, pigmento verde 36, pigmento amarillo 74 o pigmento amarillo 180.
12. Un procedimiento para generar una dispersión coloidal estable de nanopartículas, útil para chorro, que comprende:
calentar una disolución ácida que comprende un poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (~ 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o sus mezclas, con agitación,
añadir una molécula de receptáculo anfitrión que comprenda un polisacárido natural o modificado, cavitando, azúcar simple o poliol simple a la disolución ácida con agitación para formar un gel,

añadir una partícula sustrato sólida al gel a una temperatura que oscila entre 40 °C y 100 °C, con agitación, para formar una mezcla,

agitar la mezcla a una temperatura fijada durante un tiempo fijado para reducción del tamaño de partícula y recocido, enfriar rápidamente la mezcla y

- 5 separar el componente de receptáculo anfitrión no reaccionado de la mezcla para obtener una dispersión coloidal estabilizada de nanopartículas en el gel.

13. El procedimiento según la reivindicación 12, que excluye cualquier etapa para la reducción previa del tamaño de partícula de la partícula sustrato antes de mezclamiento.

- 10 14. El procedimiento según la reivindicación 12, en donde el polisacárido modificado es maltodextrina, en donde el cavitando comprende ciclodextrina, calixareno o cucurbituril y en donde la partícula sustrato sólida es un pigmento.

15. El procedimiento según la reivindicación 12, en donde la disolución ácida es ácido glioxílico (50 % ac.), en donde el cavitando es ciclodextrina y en donde el pigmento es pigmento amarillo 180, pigmento amarillo 120 o pigmento rojo 177.

- 15 16. El procedimiento según la reivindicación 12, en donde la disolución ácida es ácido glioxílico (50 % ac.), en donde el cavitando es ciclodextrina y en donde la partícula sustrato sólida es negro de carbón.

17. Un método para reducir el tamaño de partícula de un sólido a las dimensiones de nanopartícula, que comprende:

- 20 añadir el sólido como una partícula sustrato a una matriz estructurada de fluido de moléculas de receptáculos anfitriones formadas por dispersión de un polisacárido natural o modificado, cavitando, azúcar simple o poliol simple en un medio ácido que comprende un poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (~ 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o mezclas de los mismos y excluyendo cualquier reducción del tamaño de partícula del sólido previa a la adición a la matriz estructurada de fluido y

en donde el tamaño de partícula conseguido por el sólido está limitado por las restricciones estructurales del gel y tiene dimensiones de nanopartícula.

- 25 18. Un método para preparar una dispersión coloidal estable de nanopartículas para chorro, que comprende las etapas de:

iniciar la cavitación de una partícula sustrato sólida en una matriz de fluido de alta viscosidad formada por dispersión de un polisacárido modificado, cavitando, azúcar simple o poliol simple en un medio ácido que comprende un poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (~ 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o mezclas de los mismos, en donde resulta una dispersión coloidal de nanopartículas y

- 30 estabilizar la dispersión coloidal resultante por caramelización de ciclodextrinas, polisacáridos u otros carbohidratos en la superficie de las nanopartículas.

- 35 19. Una matriz de fluido estructurada de alta viscosidad útil para reducir el tamaño de partícula de un sólido sustrato, que comprende moléculas de receptáculos anfitriones seleccionadas del grupo de: polisacáridos naturales o modificados, cavitandos, azúcares simples o polioles simples y mezclas de los mismos, dispersados en un medio ácido que comprende un poli(ácido fosfórico) (105 %), ácido sulfúrico (- 80 % en peso ac.) o ácido glioxílico (50 % ac.) o mezclas de los mismos, para formar un gel, en donde el tamaño de partícula del sólido se reduce o se limita con la incorporación al gel.

Figura 1: Estructura helicoidal de amilosa de almidón. El almidón está formado por amilosa y amilopectina y las maltodextrinas son el producto de la hidrólisis parcial del almidón. Se sabe que las regiones en la hélice de amilosa son relativamente hidrófobas y pueden albergar inclusiones.

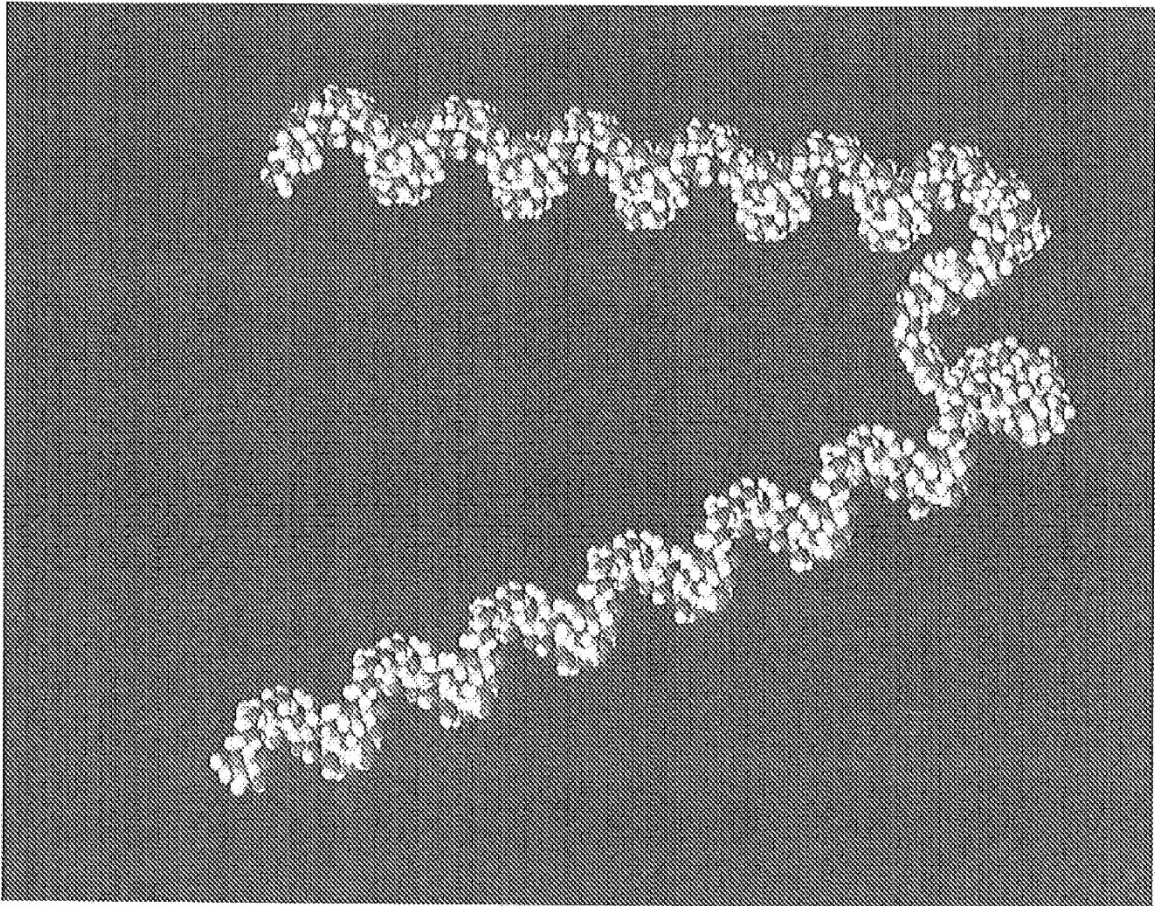


FIG. 1

Figura 2: A continuación está la estructura química de la β -ciclodextrina junto con esquemas que representan las estructuras y las dimensiones para α -, β - y γ -ciclodextrinas. Las ciclodextrinas son miembros de una clase de moléculas conocidas como cavitandos que son muy eficaces albergando moléculas sustrato en su cavidad central.

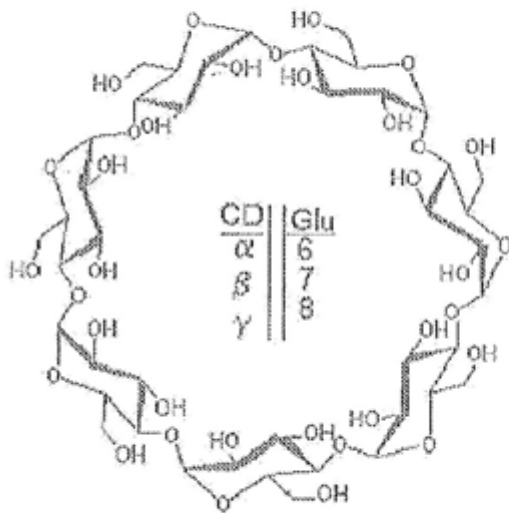


FIG. 2

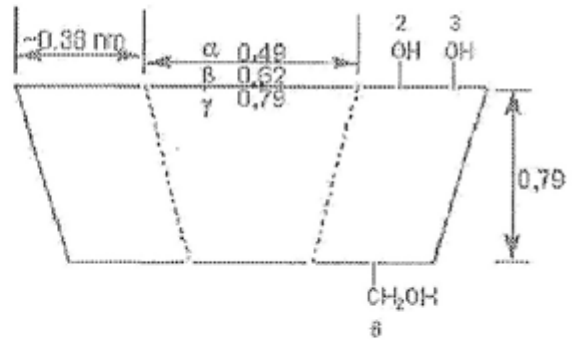


FIG. 2a

Figura 3: A continuación está un modelo de espacio relleno generado por ordenador de β -ciclodextrina.

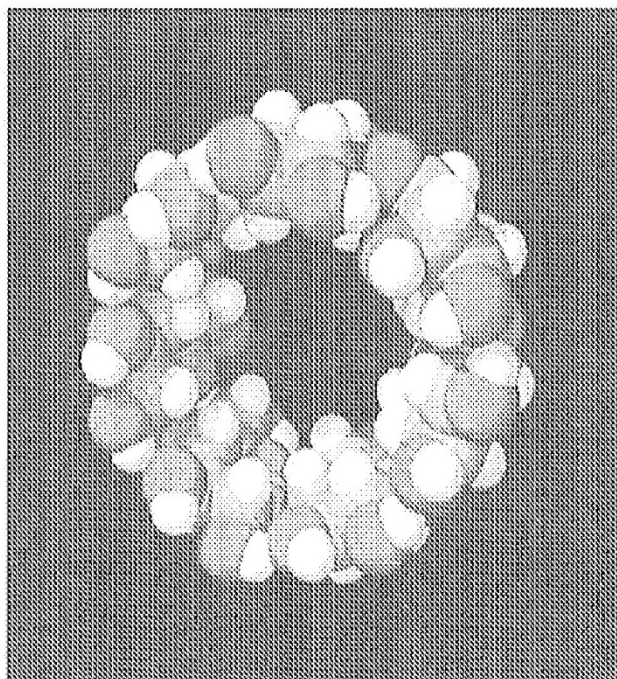


FIG. 3