

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 688 381**

51 Int. Cl.:

A61K 33/38	(2006.01) A61K 9/51	(2006.01)
A61K 31/28	(2006.01) A61L 15/18	(2006.01)
A61Q 11/00	(2006.01) A61L 15/28	(2006.01)
A61Q 15/00	(2006.01) A61L 15/46	(2006.01)
A61Q 19/10	(2006.01) C22B 3/00	(2006.01)
A61K 47/14	(2007.01) C22C 5/06	(2006.01)
A61K 9/10	(2006.01) B22F 9/20	(2006.01)
A61K 8/02	(2006.01) B82Y 30/00	(2011.01)
A61K 8/04	(2006.01)	
A61K 8/19	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **30.09.2013 PCT/US2013/062719**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **03.04.2014 WO14052973**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **30.09.2013 E 13841819 (9)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **25.07.2018 EP 2900248**

54 Título: **Métodos para hacer nanopartículas de plata y sus aplicaciones**

30 Prioridad:

28.09.2012 US 201261744542 P

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

02.11.2018

73 Titular/es:

**STELO TECHNOLOGIES (100.0%)
23513 Skyview Terrace
Los Gatos, California 95033, US**

72 Inventor/es:

**ZHANG, JINGWU y
SHACHAF, CATHERINE**

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 688 381 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

Métodos para hacer nanopartículas de plata y sus aplicaciones

5 Antecedentes

La plata puede ser un agente antimicrobiano potencial. Se sabe que la plata posee fuertes propiedades antimicrobianas. Los iones de plata como el nitrato de plata y la sulfadiazina se han usado para el tratamiento de quemaduras, heridas y varias infecciones bacterianas. Su uso se suspendió en gran medida en la década de 1940, debido al desarrollo de antibióticos modernos y efectos secundarios debido a la presencia de plata iónica.

Las nanopartículas de plata tienen propiedades ópticas y eléctricas únicas. La plata coloidal es uno de los sustratos más utilizados para la espectroscopía Raman de superficie mejorada (SERS) para la detección de moléculas individuales. Las nanopartículas de plata altamente reflectantes también se han utilizado en células solares plasmónicas de película metálica para mejorar la eficiencia de conversión de las fotos a los electrones. La capacidad de producir trazas y películas altamente conductoras a bajas temperaturas es de enorme interés comercial para la industria electrónica.

Las nanopartículas de plata se pueden producir mediante diversos procesos, como la reducción química de sales de plata en una solución acuosa y orgánica, química asistida por radiación y fotorreducción en micelas inversas, descomposición térmica de compuestos de plata, evaporación y condensación de metal plateado, etc. véase, por ejemplo, WO2007/095058.

Los métodos de reducción química se basan en la reducción de la sal de plata con una serie de agentes reductores que incluyen citrato de sodio, borohidruro de sodio, hidrocloreuro de hidroxilamina, hidrazina y ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ácido ascórbico, poliol, etc. Es necesario agregar un agente estabilizante a la mezcla de reacción para evitar la agregación de las nanopartículas de plata formadas a menos que el propio agente de reducción sea un agente estabilizador (como el citrato).

30 Resumen

Aquí se divulga un método para fabricar nanopartículas de plata, que comprende: mezclar una sal de plata y un agente de reducción con Fórmula I; en donde el agente de reducción reduce la sal de plata.

De acuerdo con una realización, R se selecciona de un grupo que consiste en H, OH, CH₃, COOH, CONH₂, una especie química de Fórmula II, Fórmula III o Fórmula IV, donde n es un número entero positivo.

De acuerdo con una realización, la sal de plata es AgNO₃.

De acuerdo con una realización, una relación molar del agente de reducción a ion plata está por encima de 0.5.

De acuerdo con una realización, el método comprende además mezclar un agente estabilizante, en donde el agente estabilizante estabiliza las nanopartículas de plata contra la agregación.

De acuerdo con una realización, mantener la sal de plata y el agente de reducción a una temperatura por debajo de 50°C.

Se divulga aquí un método para fabricar nanopartículas de plata, que comprende: mezclar una sal de plata y un agente de reducción con Fórmula V, Fórmula VI o Fórmula VII; en donde el agente de reducción reduce la sal de plata.

De acuerdo con una realización, mantener la sal de plata y el agente de reducción a una temperatura superior a 90°C.

En este documento se divulga una micropartícula con un diámetro de 10-100 micras, en el que la micropartícula está recubierta con nanopartículas de plata.

De acuerdo con una realización, la micropartícula comprende carbonato cálcico o fosfato dicálcico dihidratado.

En este documento se divulga una nanopartícula de plata, en la que la nanopartícula de plata está recubierta por polisacáridos.

Aquí se divulga un método para fabricar nanopartículas de plata revestidas con polisacáridos, el método comprende: obtener una solución que contiene las nanopartículas de plata suspendidas en la misma y un agente estabilizante; reemplazando el agente estabilizador con polisacáridos.

En este documento se divulga un producto de tratamiento para acné o herida, que comprende las nanopartículas de plata recubiertas por polisacáridos.

5 En este documento se divulga un método para tratar acnés, que comprende aplicar las nanopartículas de plata recubiertas por polisacáridos a los acnés.

En este documento se divulga un producto de tratamiento para el acné, que comprende las micropartículas recubiertas con nanopartículas de plata.

10 Breve descripción de los dibujos

La figura 1 muestra una ruta de síntesis de ejemplo de los agentes reductores de Fórmula I.

15 La figura 2 muestra una ruta de síntesis de ejemplo de los agentes reductores de Fórmula V.

La figura 3 muestra una nanopartícula de plata con revestimiento de polisacárido y nanopartículas de plata incrustadas en microhidrogel de polisacárido.

20 Descripción detallada

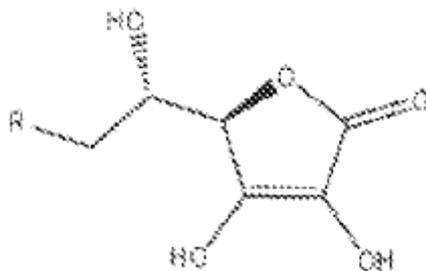
Se pueden usar diversos agentes reductores para fabricar nanopartículas de plata reduciendo la sal de plata. Los ejemplos de los agentes reductores incluyen citrato de sodio, borohidruro de sodio (NaBH₄), hidroxilamina (NH₂OH), ácido ascórbico, hidrazina (N₂H₄) y etilenglicol. La mayoría de estos agentes reductores, con la excepción del citrato de sodio, no estabilizan las nanopartículas de plata. A saber, las nanopartículas de plata tienden a agregarse. Se puede usar un agente estabilizante para estabilizar las nanopartículas de plata (es decir, reducir o prevenir la agregación).

30 Aunque el citrato es tanto un agente de reducción como un agente estabilizante, tiende a producir nanopartículas de plata de tamaño demasiado grande (por ejemplo, 40-70 nm de diámetro).

Otros de los agentes reductores pueden ser demasiado reactivos y causar dificultades para controlar la reacción de reducción. Algunos de los agentes reductores producen subproductos tóxicos. Por ejemplo, la hidroxilamina (NH₂OH) genera NO; el citrato genera formaldehído. El NO y el formaldehído son gaseosos y pueden ser nocivos si se inhalan.

35 La reducción del potencial redox de un agente de reducción para la reducción de la sal de plata tiende a producir más núcleos y, por lo tanto, un tamaño de partícula más pequeño. Según una realización, controlar el potencial redox de un agente de reducción permite controlar el tamaño medio de las nanopartículas de plata bajo condiciones de reacción de control fácil (por ejemplo, solución acuosa, 0-100°C, presión de una atmósfera), sin subproducto tóxico o con subproducto fácilmente eliminable. El agente de reducción también puede tener funciones químicas que se unirán a las nanopartículas de plata y así permitir diversas aplicaciones tales como uso tópico para la cicatrización de heridas, tratamiento del acné, tratamiento de hongos, lavado dental, agentes de rayos X, desanitización de la superficie del aparato, etc.

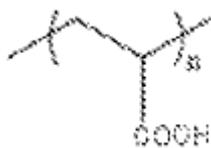
45 De acuerdo con una realización, un agente de reducción es un derivado de ácido ascórbico de



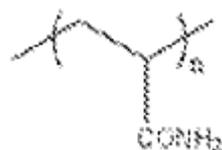
(Fórmula I),

50 donde R=H, OH, CH₃, COOH o CONH₂.

Alternativamente, R puede ser



(Fórmula II),



(Fórmula III),



(Fórmula IV),

donde n es un entero positivo.

La figura 1 muestra una ruta de síntesis de ejemplo de los agentes reductores de Fórmula I.

De acuerdo con una realización, un método para fabricar nanopartículas de plata usando un agente de reducción de Fórmula I incluye mezclar una sal de plata tal como AgNO_3 y el agente reductor.

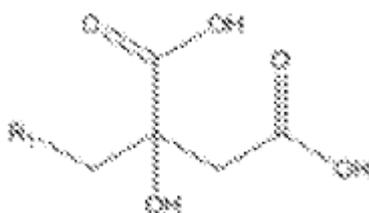
En una realización, la concentración de la sal de plata después del mezclado es de 1×10^{-4} a 1×10^{-2} mol/l. Un agente de reducción de Fórmula I puede experimentar diferentes etapas de oxidación. Durante la primera etapa, un mol del agente de reducción reduce 2 moles de la sal de plata. En una realización, la relación molar entre el agente de reducción y el ion de plata es superior a 0.5, lo que reduce o elimina esencialmente los iones de plata libres en los productos de reacción.

Cuando R es un polímero (por ejemplo, un polímero de Fórmulas II, III o IV), la nanopartícula de plata se estabiliza frente a la agregación. Cuando R es un grupo funcional pequeño (por ejemplo, H, OH, CH_3 , COOH o CONH_2), un agente estabilizante como ácido cítrico, ácido poliacrílico (PAA), polivinilpirrolidona (PVP), ácido poli (galacturónico) (PGUA), algínico el ácido se puede mezclar con la sal de plata y el agente reductor.

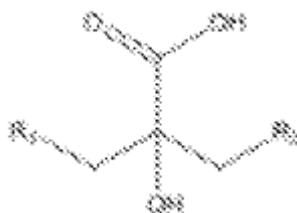
La temperatura de la mezcla se puede usar para controlar la velocidad de reacción (una temperatura más alta conduce a una velocidad de reacción más alta) y de ese modo controlar el tamaño de las nanopartículas de plata. Preferiblemente, la temperatura es de 0 a 100°C a 1 atm. Preferiblemente, la temperatura está por debajo de 50°C .

La reacción generalmente se completa dentro de varios minutos a aproximadamente una hora, dependiendo de la temperatura y la concentración de reactivo.

De acuerdo con una realización, un agente de reducción es un derivado de ácido alfa-hidroxicarboxílico de



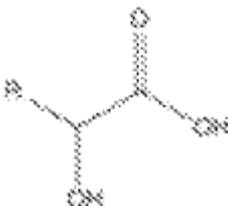
(Fórmula V),



(Fórmula VI),

o

5



(Fórmula VII),

10 donde R, R₁, R₂ puede ser H, OH, CH₃, COOH, CONH₂, la especie de Fórmulas II, III o IV.

La figura 2 muestra una ruta de síntesis de ejemplo de los agentes reductores de Fórmula V.

15 De acuerdo con una realización, un método para fabricar nanopartículas de plata usando un agente de reducción de Fórmula V, VI o VII incluye mezclar una sal de plata tal como AgNO₃ y el agente de reducción en una solución.

20 La sal de plata y el agente de reducción se pueden mezclar en cualquier método adecuado tal como (1) calentar una solución de un agente (ya sea sal de plata o agente reductor) a una temperatura dada, y luego agregar el otro agente; (2) calentar un disolvente (por ejemplo, agua) a unas temperaturas determinadas, y añadir la sal de plata y el agente de reducción simultáneamente con agitación; o (3) mezclar la sal de plata y el agente de reducción en un solvente a temperatura ambiente, calentando la solución a una temperatura dada para causar la nucleación.

25 Preferiblemente, la solución se calienta hasta el punto de ebullición del agua. Para algunos agentes reductores tales como citrato, la velocidad de reacción a temperatura ambiente (aproximadamente 25°C) es muy lenta. A temperatura ambiente, puede tomar muchos días observar cualquier nanopartícula debido a la nucleación lenta, lo que conduce a un gran tamaño y una gran dispersión en el tamaño de las nanopartículas de plata. A una temperatura más alta, la reacción es más rápida. A 100°C, la nucleación se produce en aproximadamente 2 minutos.

30 Preferiblemente, la solución se mantiene a una temperatura elevada durante 15-60 minutos para permitir que se complete la reacción.

Las nanopartículas de plata pueden recogerse por centrifugación. Los subproductos indeseables pueden ser eliminados. Las nanopartículas de plata pueden resuspenderse en un medio adecuado.

35 De acuerdo con una realización, las nanopartículas de plata preparadas usando el agente de reducción de Fórmula I, V, VI o VII tienen una distribución de tamaño relativamente estrecha (por ejemplo, <± 20%). El diámetro de las nanopartículas de plata puede controlarse para que sea inferior a 50 nm. La suspensión de nanopartículas de plata puede tener menos de 1% de iones de plata libres. La suspensión de nanopartículas de plata puede estar esencialmente libre de iones de plata libres. Las nanopartículas de plata pueden suspenderse en una solución acuosa y tener una vida útil de más de seis meses. Preferiblemente, las nanopartículas de plata se suspenden en una solución con un agente estabilizante (por ejemplo, citrato).

45 De acuerdo con una realización, como se muestra esquemáticamente en la Fig. 3, las nanopartículas de plata pueden estar recubiertas con polisacárido. El revestimiento de polisacáridos es digerible por las bacterias y las nanopartículas de plata expuestas pueden matar a las bacterias. Las nanopartículas de plata recubiertas de polisacáridos pueden ser adecuadas como complemento alimenticio.

50 De acuerdo con una realización, las nanopartículas de plata se pueden usar en un exfoliante para la piel/agente defoliante. Las nanopartículas de plata se pueden recubrir (por ejemplo, 90% de cobertura del área) en micropartículas (por ejemplo, partículas de carbonato de calcio o fosfato dicálcico dihidrato de 10-100 micras de diámetro). Las micropartículas pueden formarse usando cualquier método adecuado tal como precipitación. Las micropartículas pueden estar recubiertas con nanopartículas de plata en una solución ácida porque las micropartículas pueden tener

una carga positiva y las nanopartículas de plata pueden tener una carga negativa. El exfoliante/agente defoliante de la piel puede contener además jabón. El exfoliante para la piel/agente defoliante se puede usar para tratar el acné.

5 De acuerdo con una realización, un producto de tratamiento de acné/herida incluye nanopartículas de plata recubiertas con polisacárido (preferiblemente polisacárido de cadena corta).

10 De acuerdo con una realización, las nanopartículas de plata recubiertas con polisacárido pueden prepararse usando un método que incluye: obtener una solución que contiene las nanopartículas de plata suspendidas en la misma y un agente estabilizante (tal como ácido cítrico y moléculas pequeñas); reemplazar el agente estabilizante con cadenas de polisacáridos relativamente grandes (por ejemplo, a una concentración de 1 a 10 ppm).

15 De acuerdo con una realización, las nanopartículas de plata recubiertas con polisacárido pueden prepararse usando un método que incluye: preparar nanopartículas de plata usando un agente de reducción con una cadena de polisacárido.

De acuerdo con una realización, el producto de tratamiento del acné se puede aplicar directamente a acnés u otras heridas.

20 Como ejemplo, el polisacárido puede ser ácido poligalacturónico (PGUA).

De acuerdo con una realización, un producto de tratamiento de acné/herida incluye nanopartículas de plata a una concentración de al menos 10^9 partículas/ml, y el producto de tratamiento de acné/herida está esencialmente libre de iones de plata.

25 De acuerdo con una realización, un producto de tratamiento de acné/herida incluye 20-42% de agua y aproximadamente 50% de micropartículas recubiertas con nanopartículas de plata.

30 Las nanopartículas de plata pueden tener otras aplicaciones tales como pasta de dientes y solución de enjuague bucal que contiene 10-100 ppm de nanopartículas de plata como agente antibacteriano y opcionalmente 0.1-0.5% de fluoruro de sodio (NaF) como inhibidor de la cavidad dental.

De acuerdo con una realización, un vendaje para heridas incluye un tejido con nanopartículas de plata incrustadas en el mismo.

35 De acuerdo con una realización, un método para fabricar un apósito para heridas incluye obtener un tejido con carga positiva; sumergir la tela en una suspensión de nanopartículas de plata; lavar la tela con agua (preferiblemente agua desionizada); secando la tela. El apósito para heridas se puede aplicar directamente a una herida.

40 De acuerdo con una realización, un vendaje incluye una almohadilla absorbente no adhesiva con nanopartículas de plata revestidas con polisacáridos incrustadas en ella.

45 De acuerdo con una realización, un producto de tratamiento/desodorante fúngico incluye nanopartículas de plata suspendidas en una solución de citrato. El producto de tratamiento/desodorante fúngico también puede incluir metanol y/o DMSO.

50 De acuerdo con una realización, una pasta de dientes incluye 10-20 ppm o 10-100 ppm de nanopartículas de plata. La pasta de dientes también puede incluir un abrasivo tal como fosfato dicálcico deshidratado, dióxido de silicio y/o carbonato cálcico. La pasta de dientes también puede incluir fluoruro de sodio, sorbitol, goma de xantano, estevia, sabor o una combinación de los mismos.

De acuerdo con una realización, un palillo de dientes o un producto de seda puede revestirse con nanopartículas de plata.

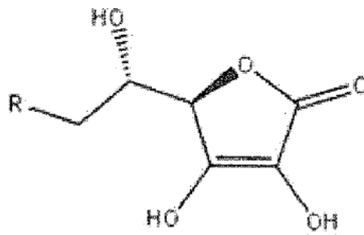
55 De acuerdo con una realización, un enjuague bucal incluye al menos 10 ppm de nanopartículas de plata. El enjuague bucal puede incluir además NaF, pirofosfato, peróxido de hidrógeno, metanol, sorbitol, sucralosa, sacarina sódica, xilitol, ácido cítrico, ácido benzoico o una combinación de los mismos.

60 De acuerdo con una realización, usar el enjuague bucal antes de la radiografía dental puede ayudar a la identificación de las cavidades dentales.

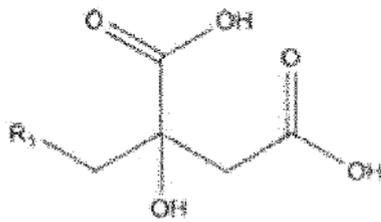
De acuerdo con una realización, un suplemento dietético puede incluir nanopartículas de plata.

REIVINDICACIONES

1. Una micropartícula con un diámetro de 10-100 micras, en el que la micropartícula:
 5 se recubre con nanopartículas de plata; y
 en el que las nanopartículas se recubren con un polisacárido; y en el que el recubrimiento de polisacáridos se puede digerir mediante bacterias.
 10 2. La micropartícula de la reivindicación 1, que comprende carbonato de calcio o dihidrato fosfato de dicalcio.
 3. La micropartícula de la reivindicación 1 o 2, en el que las nanopartículas de plata se pueden producir mediante un método que comprende:
 15 mezclar una sal de plata y un agente de reducción con una fórmula

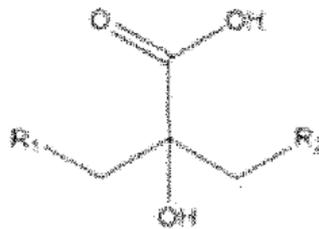


(Fórmula I);



20

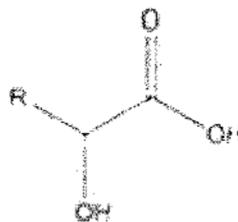
(Fórmula V);



25

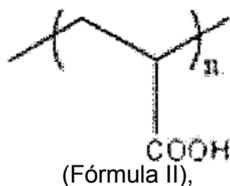
o

(Fórmula VI),

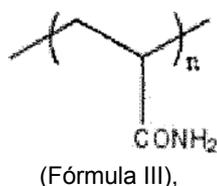


(Fórmula VII);

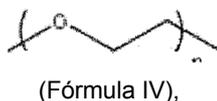
en el que el agente de reducción reduce la sal de plata para formar nanopartículas de plata, y en el que R, R₁, R₂ se seleccionan del grupo que consiste de H, OH, CH₃, COOH, CONH₂, una especie químicas de



5



10 o



donde n es un entero positivo.

15

4. La micropartícula de la reivindicación 2 o 3, en el que la sal de plata es AgNO₃.

5. La micropartícula de una cualquiera de las reivindicaciones 3-4, en el que una relación molar del agente de reducción de acuerdo con la fórmula I con el ion de plata está por encima de 0.5.

20

6. La micropartícula de las reivindicaciones 3-5, que comprende además mezclar un agente estabilizante, en el que el agente estabilizante estabiliza las nanopartículas de plata contra la agregación.

7. La micropartícula de una cualquiera de las reivindicaciones 3-6, en el que la sal de plata y el agente de reducción de acuerdo con la Fórmula I se mantienen a una temperatura por debajo de 50°C o en el que la sal de plata y el agente de reducción de acuerdo con la Fórmula V, VI o VII se mantienen a una temperatura por encima de 90°C.

25

8. Un producto de tratamiento para el acné, que comprende las micropartículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

30

9. Un exfoliante para la piel o un agente defoliante, que comprende las micropartículas de una cualquiera de las reivindicaciones 1-7.

10. El exfoliante para la piel o un agente defoliante de la reivindicación 9, comprende además jabón.

35

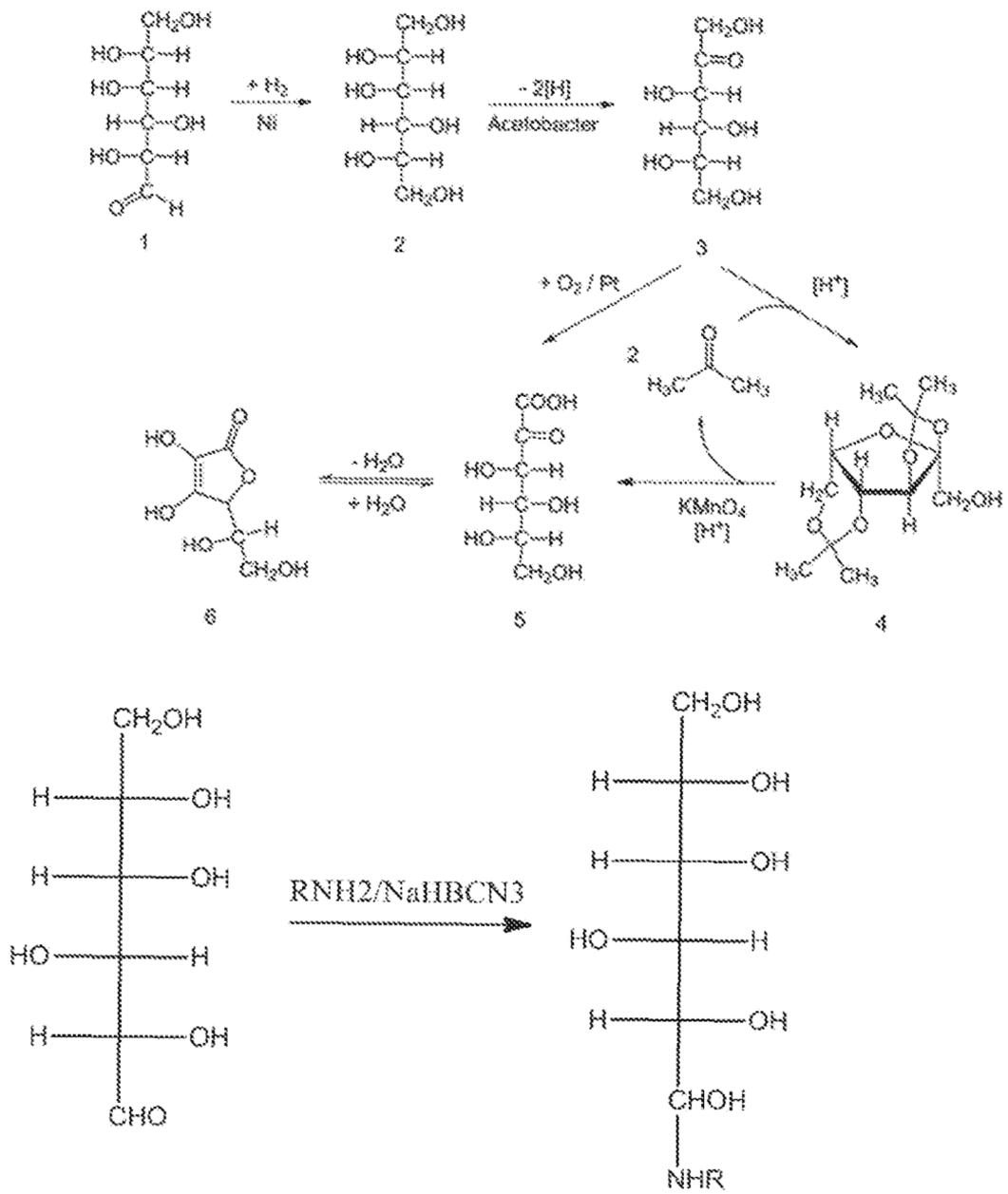


Fig. 1

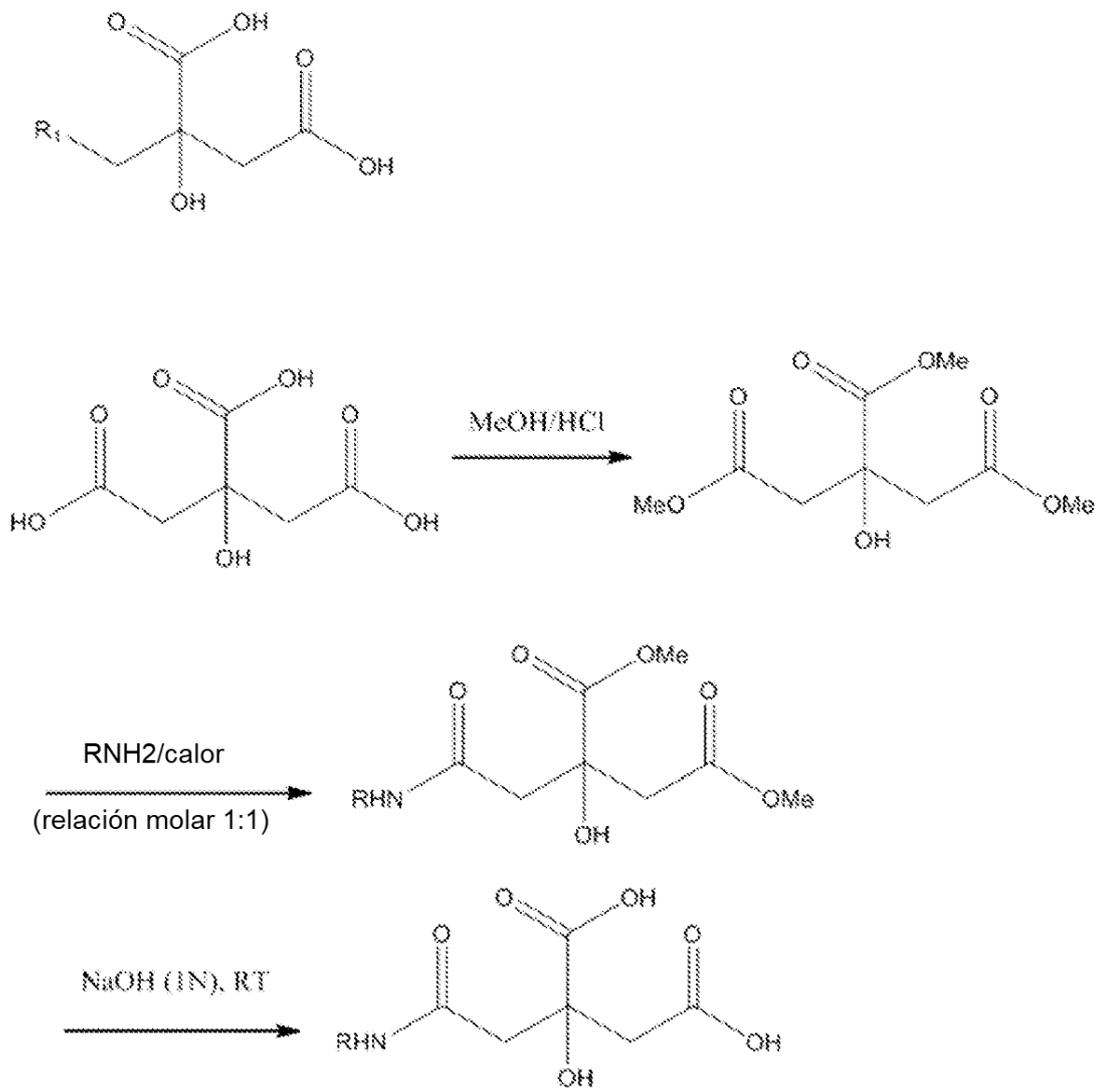
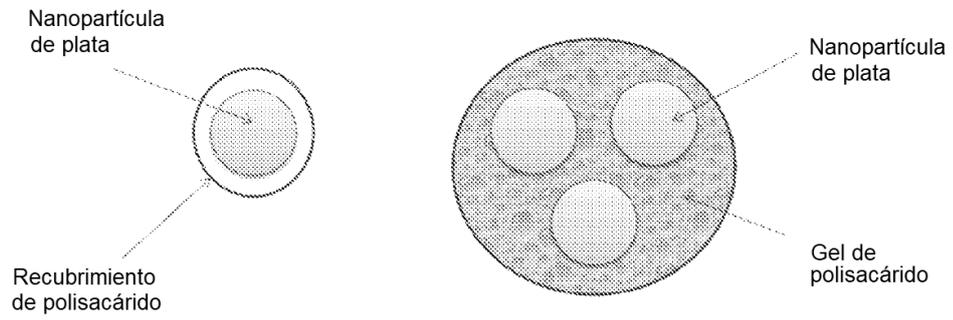


Fig. 2



Nanopartícula de plata recubierta con polisacárido Microhidrogel con nanopartículas de plata

Figura 3