

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 648 639**

21 Número de solicitud: 201630886

51 Int. Cl.:

**C01F 17/00** (2006.01)

**B82Y 30/00** (2011.01)

**B82Y 40/00** (2011.01)

**G01N 33/52** (2006.01)

**G01N 33/58** (2006.01)

**C09K 11/04** (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN

B2

22 Fecha de presentación:

**30.06.2016**

43 Fecha de publicación de la solicitud:

**04.01.2018**

Fecha de modificación de las reivindicaciones:

**21.05.2018**

Fecha de concesión:

**30.08.2018**

45 Fecha de publicación de la concesión:

**06.09.2018**

73 Titular/es:

**UNIVERSITAT DE VALÈNCIA (50.0%)**

**Avda. Blasco Ibáñez, 13**

**46010 Valencia (Valencia) ES;**

**CONSEJO SUPERIOR DE INVESTIGACIONES**

**CIENTÍFICAS (25.0%) y**

**INNCEINMAT S.L (25.0%)**

72 Inventor/es:

**PÉREZ PRIETO, Julia;**

**GONZÁLEZ BÉJAR, María;**

**ESTÉBANEZ BLOEM, Néstor Luis;**

**FERNÁNDEZ LOZANO, José Francisco;**

**ENRÍQUEZ PÉREZ, Esther;**

**LÓPEZ BUENDÍA, Ángel Miguel y**

**URQUIOLA CASAS, María Del Mar**

74 Agente/Representante:

**ARIAS SANZ, Juan**

54 Título: **Materiales luminiscentes de upconversion y método de preparación de los mismos**

57 Resumen:

Materiales luminiscentes de upconversion y método de preparación de los mismos

La presente invención se refiere a a nanopartículas de fórmula  $ML_nF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes. La invención además se refiere a un método de preparación de las nanopartículas luminiscentes de upconversion de la invención, al uso de las nanopartículas luminiscentes de upconversion de la invención como marcadores fluorescentes o fotosensibilizadores y a un material compuesto luminiscente que comprende las nanopartículas luminiscentes de upconversion de la invención.

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 40.2.8 LP 11/1986.

ES 2 648 639 B2

## DESCRIPCIÓN

Materiales luminiscentes de *upconversion* y método de preparación de los mismos

### 5 **Campo de la invención**

La presente invención está relacionada con el área de materiales luminiscentes de *upconversion*. Más específicamente la presente invención está relacionada con nanopartículas y materiales compuestos luminiscentes de *upconversion* y métodos para la  
10 preparación de los mismos.

### **Antecedentes de la invención**

Los procesos de *upconversion* consisten en la emisión de fotones a alta energía en el  
15 intervalo ultravioleta-visible-infrarrojo cercano tras absorciones secuenciales de fotones de menor energía, normalmente en el infrarrojo cercano. En la actualidad, el desarrollo de nanopartículas constituidas por la combinación de una matriz cristalina adecuada y de ciertos iones lantánido trivalentes ( $\text{Ln}^{3+}$ ), los cuales son capaces de producir emisión eficiente por *upconversion* ("*Lantanide-upconversion nanoparticles*" Ln-UCNPs), ha  
20 adquirido una gran relevancia en el ámbito de la nanofotónica, como por ejemplo  $\text{NaYF}_4$  dopadas con tierras raras como  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Yb}^{3+}$  y/o  $\text{Tm}^{3+}$ . Esto se debe a los tiempos de vida media largos de la fotoluminiscencia de los  $\text{Ln}^{3+}$  (desde los  $\mu\text{s}$  a varios ms), y a la baja densidad de potencia óptica que requiere la excitación de las Ln-UCNPs, lo que hace posible el uso de láseres de diodo en continuo como fuente de excitación (mucho más  
25 económicos que los láseres pulsados que se requieren normalmente). Además, las Ln-UCNPs pueden emitir a diferentes longitudes de onda a través de la selección o combinación de los iones  $\text{Ln}^{3+}$ , presentan escasa toxicidad y una extraordinaria fotoestabilidad. Estos materiales de formulación tipo  $\text{NaYF}_4:\text{Yb,Er(Tm)}$  son conocidos desde los años 70 (Menyuk N. *et al.*; *Appl. Phys. Lett.*, 1972, 21, 159; Sommerdijk J.L. and Brill A.,  
30 *Philips Tech. Rev.* 1974, 34, 1) por su efecto de *upconversion*, y se obtuvieron en tamaño nanométrico posteriormente (Zeng J. H. *et al.*; *Adv. Mater.* 2005, 17, 2119).

Todas estas ventajas de las Ln-UCNPs permiten una amplia variedad de aplicaciones fotónicas como marcadores luminiscentes actuando como elementos de seguridad (WO  
35 2014/090867 A2, Chen G. *et al.*; *Chem. Soc. Rev.*, 2015, 44, 1680-1713) o en técnicas de formación de imagen en diagnosis y biomedicina (US 2009/0081461 A1), en las que el uso

de excitación en el infrarrojo cercano permite mayor profundidad de penetración en tejidos biológicos, con mínimo daño en organismos vivos. También son aplicadas en la fabricación de pantallas y dispositivos luminosos, y en tecnología de generación de luz blanca, para lo que se requiere la incorporación de las Ln-UCNPs en materiales compuestos híbridos, por dispersión o infiltración en materiales vítreos o poliméricos, y por depósito como láminas delgadas sobre sustratos cristalinos, materiales todos ellos transparentes en el infrarrojo cercano. La generación de luz blanca por balance de las emisiones de *upconversion* de las Ln-UCNPs constituye una alternativa a otros sistemas de luz blanca como por ejemplo los LEDs.

10

La investigación y el desarrollo de las anteriores aplicaciones fotónicas han sido posibles gracias al desarrollo de una gran variedad de rutas químicas de preparación de Ln-UCNPs, incluyendo principalmente co-precipitación (Wang L. Y. *et al.*; *Angew. Chem., Int. Ed.* 2005, 44(37), 6054–6057), descomposición térmica (Q. Li and Y. Zhang, *Nanotechnology* 2008, 19, 345606), síntesis solvotermal (Rhee H. W. *et al.*; *J. Am. Chem. Soc.* 2008, 130(3), 784–785), síntesis por combustión (Liu Y. S. *et al.*; *Chem. Soc. Rev.* 2013, 42(16), 6924–6958) y síntesis sol-gel (Patra A. *et al.*; *J. Phys. Chem. B* 2002, 106(8), 1909–1912).

15

En todas estas rutas sintéticas, las Ln-UCNPs obtenidas están pasivadas con ligandos orgánicos anclados a la superficie de las nanopartículas mediante interacciones no-covalentes y utilizando grupos aniónicos o con pares de electrones libres, tales como grupos carboxilatos, fosfatos, tiolatos o aminas. La solicitud internacional WO 2012/091778 A2 describe Ln-UCNPs de NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er, Gd<sub>2</sub>O<sub>2</sub>S:Yb,Er, Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:Yb,Er, CeO<sub>2</sub> o NaGdF<sub>4</sub>:Tb, todas ellas pasivadas con oleato. La solicitud estadounidense US 2010/0261263 A1 describe Ln-UCNPs con estructura núcleo/coraza que comprenden un núcleo de Y<sub>2</sub>O<sub>3</sub>:Ln con cubierta de NaYF<sub>4</sub> y pasivadas con polietilenglicol o polietilenimina. Los ligandos son esenciales para controlar el tamaño y la forma de las Ln-UCNPs durante su proceso de síntesis en disolución, así como para evitar el colapso de las nanopartículas y, como consecuencia, su precipitación.

20

25

30

Las Ln-UCNPs obtenidas mediante estos métodos son generalmente hidrofóbicas, siendo esto una desventaja para diversas aplicaciones para las cuales es necesario que las Ln-UCNPs sean dispersables en medios acuosos, por ejemplo para su aplicación en muestras biológicas. Este inconveniente se soluciona habitualmente en el estado de la técnica mediante intercambio del ligando o pasivado con macromoléculas como polímeros (Muhr V.

35

*et al.*; *Acc. Chem. Res.*, 2014, 47 (12), 3481–3493) u oxidación del ligando (Naccache R. *et al.*; *Chem. Mater.*, 2009, 21(4), 717–723) con el fin de conferir hidrofilia a las Ln-UCNPs.

5 Sin embargo, el pasivado con ligandos orgánicos de las Ln-UCNPs descritas en el estado de la técnica presenta baja estabilidad en medios ácidos debido a que los ligandos empleados se descoordinan de la superficie de la nanopartícula a pH ácidos (Liras M. *et al.*; *Chem. Mater.* 2014, 26, 4014-4022). De hecho, es habitual eliminar los ligandos carboxilato anclados a Ln-UCNPs mediante su protonación a pH ca. 4 (Bogdan N. *et al.*; *Nano Lett.*, 2011, 11, 835-840). Esta baja estabilidad del pasivado orgánico frente a pHs ácidos supone  
10 un inconveniente para el uso de este tipo de nanopartículas en numerosas aplicaciones que requieren de medio ácido, como por ejemplo la síntesis de materiales compuestos cerámicos mediante la técnica sol-gel como las que se requieren en la presente invención.

15 Por tanto, a pesar de la gran variedad de Ln-UCNPs y rutas de síntesis de las mismas descritas en el estado de la técnica, existe aún la necesidad de obtener nuevas Ln-UCNPs estables en medios ácidos y con alta eficiencia de *upconversion*. Estas nuevas Ln-UCNPs deben ser además aplicables como materiales particulados o en lámina manteniendo su transparencia y preferiblemente con estabilidad y dureza de tipo cerámico. Aunque se ha descrito la preparación de recubrimientos cerámicos mediante la técnica sol-gel, como por  
20 ejemplo en WO 2012/113953 A1, existe aún la necesidad en el estado de la técnica de recubrimientos cerámicos que comprendan Ln-UCNPs con alta eficiencia luminiscente.

### **Breve descripción de la invención**

25 Los autores de la presente invención han desarrollado nanopartículas con propiedades luminiscentes de *upconversion*, estables en medios extremadamente ácidos como consecuencia de la fuerte unión de ligandos orgánicos a la superficie de las nanopartículas. Además, las nanopartículas de la invención son solubles en medio acuoso y pueden ser  
30 conjugadas a otras moléculas, y por lo tanto, cambiar su interacción con el medio (solubilidad) o incorporar moléculas funcionales.

Por tanto, un primer aspecto de la invención se refiere a nanopartículas de fórmula  $M\text{LnF}_4:\text{RE}^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del  
35 mismo y  $\text{RE}^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas

porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes.

Las nanopartículas de la invención presentan propiedades luminiscentes de *upconversion* y se sintetizan a partir de nanopartículas precursoras desnudas (UCNP<sub>naked</sub>), caracterizadas porque comprenden grupos  $-O^-$ ,  $-OH$  o  $-HOH$  en su superficie que derivan de las moléculas de agua presentes en el medio de síntesis. Las UCNPs<sub>naked</sub> se obtienen previamente mediante, por ejemplo, tratamiento en medio ácido de UCNPs pasivadas con ligandos oleato u otros carboxilatos. Se aprovecha por tanto la funcionalidad de la superficie de las UCNPs<sub>naked</sub> (grupos  $-O^-$ ,  $-OH$  o  $-HOH$ ) para la obtención de las nanopartículas de la invención (UCNP@ligando, donde "ligando" se refiere a un compuesto orgánico unido mediante un enlace estable covalente a la superficie de las nanopartículas).

Por tanto, otro aspecto de la presente invención proporciona un método de preparación de nanopartículas luminiscentes de *upconversion* de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, que comprende las etapas de:

a) añadir a un disolvente polar nanopartículas precursoras de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden grupos  $-O^-$ ,  $-OH$ ,  $-HOH$  o combinaciones de los mismos en su superficie;

b) añadir sobre la mezcla resultante de la etapa (a) una base en exceso; y

c) tras eliminar el exceso de base de la mezcla resultante de la etapa (b), añadir un compuesto de fórmula  $X-CH_2CO-Z$  donde X es un halógeno, Z es  $-H$ ,  $-R$ ,  $-COR$ ,  $-OH$ ,  $-OCOR$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-NHCOR$ ,  $-SR$  o  $-SCOR$ , y R es una cadena alquílica lineal o ramificada.

Un aspecto adicional de la invención se refiere a nanopartículas de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$  donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente.

Otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso de las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* como se definen anteriormente como marcadores fluorescentes o fotosensibilizadores.

5

La presente invención proporciona además un material compuesto luminiscente que comprende las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* como se definen anteriormente. La combinación de ambos componentes (matriz y nanopartículas) da lugar a una potenciación de las propiedades luminiscentes *de upconversion* y estabilidad de las nanopartículas, y proporciona un material compuesto con altas prestaciones luminiscentes *de up-conversion*.

10

Por tanto, otro aspecto de la presente invención se refiere a un material compuesto luminiscente que comprende las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* como se definen anteriormente.

15

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del material compuesto luminiscente como se define anteriormente como marcador fluorescente o fotosensibilizador.

20

Finalmente, otro aspecto adicional de la presente invención se refiere al uso del material compuesto luminiscente como se define anteriormente en los sectores de papel, plástico, envase, textil, automovilístico, pinturas, biológico, médico-farmacéutico, seguridad documental, trazadores, pigmentos cerámicos, optoelectrónico o fotovoltaico.

## 25 Figuras

Figura 1: Comparación de espectros FTIR para UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> a diferentes pHs; donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er.

30

Figura 2: Comparación de espectros de emisión para UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> a diferentes pHs; donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er donde a) pH es 7,53 (control); b) pH es 2,00; c) pH es 2,00 después de 2 horas; y d) pH es 7,53 después de 48 horas.

35

Figura 3: Espectro XPS C<sub>1s</sub> para la 2-cloroacetamida (arriba) y para UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> (abajo); donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er.

Figura 4: Espectro XPS  $N_{1s}$  para la 2-cloroacetamida (izqda.) y para UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> (abajo); donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er.

Figura 5: Espectro XPS  $C_{1s}$  para la 2-cloroacético (arriba) y para UCNP@ligando<sub>2-cloroacético</sub> (abajo); donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er.

Figura 6: Espectro XPS  $O_{1s}$  para el ácido 2-cloroacético (arriba) y para UCNP@ligando<sub>2-cloroacético</sub> (abajo); donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er.

Figura 7: Luminiscencia del material compuesto que comprende UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub>; donde UCNP es NaYF<sub>4</sub>: Yb, Er, encapsuladas mediante procedimiento sol-gel.

### Descripción detallada de la invención

El objeto principal de la presente invención es proporcionar nanopartículas luminiscentes de *upconversion*, más específicamente nanopartículas de fórmula  $M Ln F_4 : RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, así como materiales compuestos cerámicos de propiedades sinérgicas que contienen dichas nanopartículas.

Los procesos de “upconversion” consisten en la emisión de fotones a alta energía en el intervalo ultravioleta-visible-infrarrojo cercano tras absorciones secuenciales de fotones de menor energía.

Por tanto, las nanopartículas de la invención presentan propiedades luminiscentes de *upconversion* con emisión en el rango visible-ultravioleta-infrarrojo cercano, tras excitaciones múltiples con fotones de menor energía, en particular en el infrarrojo cercano.

Las nanopartículas de la invención pueden presentar estructura cúbica, hexagonal, esférica, tetragonal, romboédrica, monoclinica, triclinica o una combinación de las mismas. Las nanopartículas de la invención tienen preferiblemente un tamaño medio menor o igual a 500 nm, aún más preferiblemente entre alrededor de 20 nm y alrededor de 500 nm.

Las nanopartículas de la invención presentan una matriz de fórmula  $M\text{LnF}_4$  dopada con iones trivalentes de tierras raras  $\text{RE}^{3+}$  o combinaciones de los mismos y donde M es un metal alcalino y Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo.

- 5 En una realización preferida, M es Na o Li. En otra realización preferida,  $\text{RE}^{3+}$  es  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  o mezclas combinaciones de los mismos.

10 El término “elemento lantánido” se refiere a un elemento que forma parte del periodo 6 de la tabla periódica y se selecciona de La, Ce, Pr, Nd, Pm, Sm, Eu, Gd, Tb, Dy, Ho, Er, Tm, Yb y Lu, preferiblemente Yb.

El término “análogo del mismo” se refiere a un elemento situado dentro del grupo 3 de la tabla periódica y que es químicamente similar a un elemento lantánido. En una realización preferida, el elemento análogo es Y.

15

Un ejemplo no limitativo de matriz es  $\text{NaYF}_4$  dopada con  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  o combinaciones de los mismos.

20 En una realización particular, las nanopartículas de la invención tienen estructura núcleo/coraza. El término “estructura núcleo/coraza” se refiere a nanopartículas que comprenden un núcleo de un material interior y una coraza de un material exterior. Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente con estructura núcleo/coraza pueden tener la misma o diferente composición química para el material interior del núcleo y para el material exterior de la coraza. Un ejemplo no  
25 limitativo de nanopartículas de la invención con estructura núcleo/coraza es  $\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}/\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}$  o  $\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}/\text{NaYF}_4$ .

30 Las nanopartículas de la invención comprenden además ligandos orgánicos unidos por enlaces covalentes a su superficie los cuales comprenden una unidad  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ . Esta unidad corta permite que los ligandos se mantengan fuertemente unidos a la superficie de las nanopartículas de la invención incluso en medios extremadamente ácidos, a diferencia de los grupos anclantes mediante enlaces de coordinación o iónicos descritos en el estado de la técnica, los cuales se descoordinan de la superficie de las nanopartículas en medios de pHs ácidos.

35



El término “enlace covalente” se refiere a un enlace que se produce entre dos átomos con una diferencia de electronegatividad entre dichos átomos menor a 1,7, y en el cual dichos átomos alcanzan el octeto estable, compartiendo electrones del último nivel.

- 5 Por ello, en una realización particular, las nanopartículas de la invención comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes resistentes a pHs fuertemente ácidos, preferiblemente a pHs entre alrededor de 1,0 y alrededor de 4,0.

10 Otro aspecto de la presente invención proporciona un método de preparación de nanopartículas luminiscentes *de upconversion* de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, que comprende las etapas de:

15 a) añadir a un disolvente polar nanopartículas precursoras de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden grupos  $-O^-$ ,  $-OH$ ,  $-HOH$  o combinaciones de los mismos en su superficie;

20 b) añadir sobre la mezcla resultante de la etapa (a) una base en exceso; y

c) tras eliminar el exceso de base de la mezcla resultante de la etapa (b), añadir un compuesto de fórmula  $X-CH_2CO-Z$  donde X es un halógeno, Z es  $-H$ ,  $-R$ ,  $-COR$ ,  $-OH$ ,  $-OCOR$ ,  $-NH_2$ ,  $-NHR$ ,  $-NR_2$ ,  $-NHCOR$ ,  $-SR$  o  $-SCOR$ , y R es una cadena alquílica lineal o ramificada.

25 Por tanto, el método de preparación de las nanopartículas de la invención comprende una etapa (a) que implica añadir a un disolvente polar nanopartículas precursoras de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden grupos  $-O^-$ ,  $-OH$ ,  $-HOH$  o combinaciones de los mismos en su superficie.

30

En una realización preferida, M es Na o Li. En otra realización preferida,  $RE^{3+}$  es  $Yb^{3+}$ ,  $Er^{3+}$ ,  $Tm^{3+}$ ,  $Gd^{3+}$  o mezclas combinaciones de los mismos. En una realización preferida, Ln es Y.

Un ejemplo no limitativo de matriz de las nanopartículas de la invención es NaYF<sub>4</sub> dopada con Yb<sup>3+</sup>, Er<sup>3+</sup>, Tm<sup>3+</sup>, Gd<sup>3+</sup> o combinaciones de los mismos.

5 Ejemplos no limitativos de disolventes polares adecuados para la etapa (a) del método de la invención son dimetilformamida (DMF), acetonitrilo (ACN), tetrahidrofurano (THF) o mezcla de los mismos.

10 En otra realización preferida, la etapa (a) del método de la invención tiene lugar a una temperatura desde alrededor de 25 °C a alrededor de 80 °C.

El método de preparación de las nanopartículas de la invención comprende además una etapa (b) que comprende añadir sobre la mezcla resultante de la etapa (a), como se ha definido anteriormente, una base en exceso.

15 Bases adecuadas para la etapa (b) del método de la invención son bases inorgánicas, como por ejemplo bases del tipo MOH donde M es un metal alcalino, tales como NaOH, KOH, LiOH o mezcla de las mismas.

20 En una realización preferida la base en exceso de la etapa (b) del método de la invención es una base inorgánica, aún más preferiblemente NaOH.

En otra realización preferida, la base de la etapa (b) del método de la invención se añade en exceso entre 10% y 50% en peso.

25 El método de la invención comprende además una etapa (c) que consiste tras eliminar el exceso de base de la mezcla resultante de la etapa (b), como se ha definido anteriormente, añadir un compuesto orgánico de fórmula X-CH<sub>2</sub>CO-Z donde X es un halógeno, Z es -H, -R, -COR, -OH, -OR, -OCOR, -NH<sub>2</sub>, -NHR, -NR<sub>2</sub>, -NHCOR, -SR o -SCOR, y donde R es una  
30 cadena alquílica lineal o ramificada.

El compuesto de fórmula X-CH<sub>2</sub>CO-Z, que comprende un halógeno directamente enlazado al carbono en alfa al grupo carbonilo (CO) y el cual se encuentra a una distancia exacta de dos carbonos (CH<sub>2</sub>CO) de Z, reacciona con los grupos reactivos de la superficie de las  
35 nanopartículas (-O<sup>-</sup>, -OH o -HOH) formándose un enlace químico fuerte (enlace covalente)

entre los mismos y que permite que el ligando se mantenga fuertemente unido a la superficie de las nanopartículas de la invención incluso en medios extremadamente ácidos.

5 El grupo Z del compuesto de fórmula  $X-CH_2CO-Z$  aporta funcionalidad a la superficie de las nanopartículas de la invención, lo que permite su conjugación con otras moléculas funcionales y/o su interacción con el medio (solubilidad). En una realización preferida, Z es – H,  $-NH_2$  o  $-OCOR$ .

10 El grupo R es una cadena alquílica lineal o ramificada. Ejemplos no limitativos de grupos R adecuados para la etapa (c) del método de la invención son  $-CH_3$ ,  $-CH_2CH_3$ ,  $-CH_2CH_2CH(CH_3)_2$ .

15 Ejemplos no limitativos de compuestos de fórmula  $X-CH_2CO-Z$  adecuados para la etapa (c) del método de la invención son 2-cloroacetamida, 2-bromoacetamida, ácido 2-cloroacético, ácido 2-bromoacético, y 2-cloroacetato de etilo, preferiblemente 2-cloroacetamida y ácido 2-cloroacético.

20 En una realización particular, el método de preparación de las nanopartículas como se define anteriormente comprende una etapa adicional (d) que comprende precipitar las nanopartículas obtenidas en la etapa (c). La precipitación de las nanopartículas de la etapa (d) del método de la invención se realiza preferiblemente mediante centrifugación.

25 En otra realización aún más particular, la etapa (d) del método de la invención comprende además lavado y secado del precipitado.

30 Por tanto, las nanopartículas obtenidas a través del método de la presente invención son estables en medios extremadamente ácidos, debido a que la reacción del compuesto de fórmula  $X-CH_2CO-Z$  con los grupos reactivos de la superficie de las nanopartículas da lugar a un enlace covalente entre los mismos y que permite que el ligando se mantenga fuertemente unido a la superficie de las nanopartículas incluso en medios extremadamente ácidos.

35 Por ello, un aspecto adicional de la presente invención se refiere a nanopartículas luminiscentes *de upconversion* de fórmula  $MLnF_4:RE^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $RE^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden

ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente.

5 Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente presentan propiedades luminiscentes de *upconversion* con emisión en el rango visible-ultravioleta-infrarrojo cercano, tras excitaciones múltiples con fotones de menor energía, en particular en el infrarrojo cercano.

10 Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente pueden presentar estructura cúbica, hexagonal, esférica, tetragonal, romboédrica, monoclinica, triclínica o una combinación de las mismas. Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente tienen preferiblemente un tamaño medio menor o igual a 500 nm, aún más preferiblemente entre alrededor de 20 nm y alrededor de 500 nm.

15 Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente presentan una matriz de fórmula  $M\text{LnF}_4$  dopada con iones trivalentes de tierras raras  $\text{RE}^{3+}$  o combinaciones de los mismos y donde M es un metal alcalino y Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo.

20 En una realización preferida, M es Na o Li. En otra realización preferida,  $\text{RE}^{3+}$  es  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  o combinaciones de los mismos. En una realización preferida, Ln es Y.

25 Un ejemplo no limitativo de matriz de las nanopartículas de la invención es  $\text{NaYF}_4$  dopada con  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  o combinaciones de los mismos.

30 En una realización particular, las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente tienen estructura núcleo/coraza. El término "estructura núcleo/coraza" se refiere a nanopartículas que comprenden un núcleo de un material interior y una coraza de un material exterior. Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente con estructura núcleo/coraza pueden tener la misma o diferente composición química para el material interior del núcleo y para el material exterior de la coraza. Un ejemplo no limitativo de nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente  
35 con estructura núcleo/coraza es  $\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}/\text{NaYF}_4$  o  $\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}/\text{NaYF}_4:\text{RE}^{3+}$ .

Las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente están caracterizadas porque comprenden además ligandos orgánicos unidos covalentemente a su superficie los cuales comprenden una unidad  $-\text{CH}_2\text{CO}-$ . Esta unidad corta permite que los ligandos se mantengan fuertemente unidos, incluso en medios extremadamente ácidos- a la superficie de las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente.

Por ello, en una realización particular, las nanopartículas obtenibles mediante el método de preparación como se define anteriormente están caracterizadas porque comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes resistentes a pHs fuertemente ácidos, preferiblemente a pHs entre alrededor de 1,0 y alrededor de 4,0.

Además, las nanopartículas de la presente invención son estables tanto dispersas en medios acuosos u orgánicos, integradas en un material *masterbatch* o en forma de polvo fino, aportando versatilidad al dosificado y almacenaje de las mismas.

Adicionalmente, las nanopartículas de la presente invención poseen baja toxicidad y pueden conjugarse con moléculas bio-compatibles, lo que las hace compatibles con aplicaciones como marcador fluorescente o fotosensibilizadores, por ejemplo, de tumores, en el sector biológico o médico-farmacéutico.

Por ello, otro aspecto de la presente invención se refiere al uso de las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* como se define anteriormente como marcadores fluorescentes o fotosensibilizadores, preferiblemente en el sector biológico o médico-farmacéutico.

La presente invención proporciona además un material compuesto luminiscente que comprende las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* como se definen anteriormente.

En una realización preferida, el material compuesto luminiscente como se define anteriormente es transparente.

El término "transparente" se refiere a un material que deja pasar fácilmente la luz en el rango visible.

El término “material compuesto” se refiere a combinaciones de al menos dos tipos de materiales para conseguir la combinación de propiedades que no es posible obtener en los materiales originales. Estos materiales compuestos presentan una matriz con carácter continuo y responsable de las propiedades físicas y químicas, y una carga de carácter discreto.

En el material compuesto de la presente invención, y como se ha mencionado anteriormente, la combinación de ambos materiales (matriz y nanopartículas) da lugar a un efecto de sinergia ya que potencia las propiedades luminiscentes de *upconversion* y de estabilidad de las nanopartículas, y proporciona un material compuesto con altas prestaciones luminiscentes de *upconversion*.

En una realización particular, las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* comprendidas en el material compuesto de la presente invención presentan una capacidad emisiva de más de 100 veces respecto a las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* originales, en una realización aún más preferida de más de 600 veces.

En otra realización particular, el material compuesto luminiscente de la presente invención es un material compuesto cerámico. Dicho material comprende las nanopartículas como se definen anteriormente encapsuladas en una matriz cerámica.

En una realización preferida, el material compuesto luminiscente de la presente invención es un material compuesto cerámico obtenible mediante un proceso de síntesis sol-gel. Por “proceso de síntesis sol-gel” se entiende aquellas rutas químicas ampliamente conocidas en el campo de la técnica de la presente invención y que comprenden la síntesis de una suspensión coloidal de partículas sólidas en un líquido (denominada sol) y la hidrólisis y condensación de dicho sol para formar un material sólido lleno de solvente (gel).

En otra realización preferida, el proceso de síntesis sol-gel que comprende las siguientes etapas:

- i) dispersión de las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* como se definen anteriormente en un disolvente polar que comprende un precursor de alcóxido metálico, un agente dispersante y un agente tensioactivo;
- ii) adición de agua a la dispersión de la etapa (i) para dar lugar a una reacción de hidrólisis y formación de un sol;
- iii) condensación del sol de la etapa (ii) dando lugar a la formación de un gel;

iv) envejecimiento y secado del gel obtenido en la etapa (iii) para dar lugar a un material compuesto luminiscente cerámico; y

v) densificación del material compuesto resultante de la etapa (iv) mediante tratamiento térmico.

5

En la etapa (i) del proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende la dispersión de las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* de la invención en un disolvente polar que comprende un precursor de alcóxido metálico, un agente dispersante y un agente tensoactivo, y opcionalmente, un agente retardante del secado.

10

En el contexto de la presente invención, el término “agente dispersante” se refiere a un aditivo que mantiene estable la dispersión de la etapa (i) del proceso de síntesis sol-gel de la invención. Ejemplos no limitativos de agentes dispersantes adecuados para el proceso de síntesis sol-gel de la presente invención son los poliacrilatos como el ácido poliacrílico.

15

En el contexto de la presente invención, el término “agente tensoactivo” se refiere a un aditivo que modifica la superficie de contacto entre dos fases y favorece el mojado de las nanopartículas. El agente tensoactivo también incluye un agente filmógeno o nivelante como un polidimetilsiloxano modificado con poliéteres.

20

La dispersión de la etapa (i) se obtiene empleando procesos de alta velocidad de cizalla. Ejemplos no limitativos de dispersión de alta velocidad de cizalla adecuados para la etapa (i) del proceso de síntesis sol-gel de la presente invención son dispersión tipo Cowless, dispersión empleando sistemas rotor-estator o sistemas como molienda por atricción con microbolas. Los medios empleados deben ser eficaces para favorecer que las nanopartículas estén dispersas en el medio y en caso de existir aglomerados, estos deben estar dentro de un tamaño inferior a 200 nm.

30

En una realización preferida, el disolvente polar es un alcohol o mezcla de alcoholes, preferiblemente un alcohol primario o mezcla de alcoholes primarios.

35

En otra realización preferida, las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* de la etapa (i) se dispersan en una concentración entre el 0,1% y el 10% en peso, preferiblemente alrededor de 4% en peso.

En el contexto de la presente invención, por “alcóxido metálico” se entiende un compuesto químico que comprende un átomo metálico M unido al menos a un grupo orgánico a través de un átomo de oxígeno (M-OR). El alcóxido metálico se forma *in situ* o *ex situ* a partir de un precursor de tipo inorgánico como pueden ser nitratos, cloruros o percloratos metálicos, o de tipo orgánico como acetatos o acetilacetatos. Ejemplos de alcóxidos metálicos no limitativos adecuados para el proceso de síntesis sol-gel de la presente invención cuando el metal es por ejemplo silicio son tetraetil ortosilicato (TEOS), metiltrietoxisilano (MTES), metiltrimetoxisilano, 3-glicidoxipropiltrimetoxisilano o viniltrietoxisilano.

10 Dependiendo de las características deseadas para el material compuesto final, el proceso de síntesis sol-gel se realiza por vía ácida, preferiblemente empleando un precursor de alcóxido de silicio, como por ejemplo cloruro de silicio, o bien por vía básica, preferiblemente empleando un precursor de alcóxido de zinc, como por ejemplo acetato de zinc. La naturaleza del alcóxido determinará el rango de pH en el que tendrá lugar la condensación del sol y formación del gel (etapa (iii)).

La dispersión de la etapa (i) del proceso de síntesis sol-gel de la presente invención puede comprender opcionalmente un agente retardante del secado.

20 En ausencia de indicaciones de lo contrario, los componentes de la dispersión de la etapa (i) listados son ampliamente conocidos por el experto en la materia para los procesos de síntesis sol-gel y pueden ser de tipo orgánico o inorgánico.

El proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además una etapa (ii) de adición de agua a la dispersión de la etapa (i) para dar lugar a una reacción de hidrólisis y formación de un sol.

En una realización particular, la etapa (ii) comprende además la adición de un catalizador que acelera la reacción de hidrólisis. Ejemplos no limitativos de catalizadores adecuados para el proceso de síntesis sol-gel de la presente invención son de tipo inorgánico, como por ejemplo ácido clorhídrico, y de tipo orgánico, como por ejemplo etanolamina.

El proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además una etapa (iii) de condensación del sol de la etapa (ii) dando lugar a la formación un gel. El gel obtenido actúa como elemento encapsulante de las nanopartículas luminiscentes de *upconversion* de la presente invención de forma que impide la agregación de las mismas.



En una realización particular, la formación del gel en la etapa (iii) tiene lugar a un pH entre  $\leq 6$  y  $\geq 2$ . El pH puede determinarse mediante la naturaleza ácida o básica del alcóxido metálico empleado en la etapa (i) como se ha definido anteriormente.

5

El proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además una etapa (iv) de envejecimiento del gel obtenido en la etapa (iii).

El envejecimiento del gel favorece la homogeneidad del mismo. Un ejemplo no limitativo de envejecimiento de un gel obtenido en la etapa (iii) es el uso de un acetato de cinc como precursor del alcóxido metálico mediante calentamiento a 60 °C durante 72 horas en un matraz cerrado para favorecer los procesos de hidrólisis y condensación de los cationes de Zn(II).

La etapa (iv) del proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además secado del gel envejecido para la eliminación del disolvente dando lugar a un material compuesto luminiscente, y que comprende tratamiento térmico del mismo en un rango de temperaturas comprendido entre 30 °C y 200 °C. Este proceso se lleva a cabo, por ejemplo, en una estufa a 60 °C durante 24 horas en una bandeja de cristalización.

20

El proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además una etapa (v) de densificación del material compuesto cerámico resultante de la etapa (iv) mediante tratamiento térmico eliminando los residuos orgánicos de los precursores. El tratamiento térmico se lleva a cabo a una temperatura entre 300 °C y 600 °C con un tiempo de residencia entre 0,1 a 24 horas.

25

En una realización particular, el proceso de síntesis sol-gel de la presente invención comprende además una etapa (vi) de acondicionado del material compuesto resultante mediante molienda para obtener un tamaño de partícula en un rango de tamaños deseado.

Un ejemplo no limitativo consiste en molturar en seco en un molino de mezclado empleando bolas de zircona estabilizada de 1 mm de diámetro durante 30 minutos para obtener un material pulverulento consistente en nanopartículas luminiscentes de la invención dispersas en una matriz sol-gel densificada con un tamaño promedio donde el 90% de las partículas presenten un tamaño inferior a 10  $\mu\text{m}$ .

35

En una realización particular, el material compuesto luminiscente de la invención posee alta resistencia a agentes químicos y estabilidad térmica, preferiblemente a temperaturas  $\geq 400^\circ\text{C}$ . Estas propiedades permiten su aplicación como marcadores de seguridad formando parte de pinturas, en la preparación de materiales cerámicos funcionales o formando parte de recubrimiento de grandes superficies. En otra realización preferida, el material compuesto luminiscente es incoloro, lo que permite su aplicación como marcador de autenticación o de calidad en sectores como el sector del papel, envase o textil.

Por tanto, un aspecto final de la presente invención se refiere al uso del material compuesto luminiscente como se define anteriormente en los sectores de papel, plástico, envase, textil, automovilístico, biológico, médico-farmacéutico, seguridad documental, trazadores, pigmentos cerámicos, optoelectrónica o fotovoltaico.

### Ejemplos

La primera parte de la sección experimental (Ejemplos 1 a 3) se refiere a la preparación de las nanopartículas de la presente invención. La segunda parte de la sección experimental (Ejemplos 4 a 7) se refiere a la evaluación de la estabilidad del enlace del ligando a la superficie de la nanopartículas de la presente invención en medios ácidos, lo que es de interés entre otras aplicaciones, para su encapsulamiento sol-gel. La tercera parte de la sección experimental (Ejemplos 8 y 9) se refiere a la preparación del material compuesto de la presente invención.

#### Ejemplo 1: Síntesis de nanopartículas $\text{NaYF}_4:\text{Yb}$ , $\text{Er}$ pasivadas con oleato (UCNP@oleato)

Se sintetizaron nanopartículas de  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}, \text{Er}^{3+}$  siguiendo el proceso descrito en Francés-Soriano *et al.* (*Nanoscale* 2015, 7, 5140 – 5146). En particular, una mezcla de 0,8 mmol de  $\text{YCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0,18 mmol de  $\text{YbCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ , 0,02 mmol de  $\text{ErCl}_3 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$  (0,02 mmol), 12 mL de ácido oleico y 15 mL de octadeceno (ODE) se calentó a  $160^\circ\text{C}$  en un matraz de 50 mL y agitación continua. Tras la disolución de las sales de lantánido (ca. 30 minutos), la mezcla se enfrió a unos  $110^\circ\text{C}$  y entonces se adicionaron lentamente 10 mL de una disolución de metanol, NaOH (2,5 mmol) y  $\text{NH}_4\text{F}$  (4,0 mmol). La mezcla se desgasificó a  $100^\circ\text{C}$  durante 30 min y agitación continuada. Finalmente la mezcla se calentó a  $305^\circ\text{C}$  bajo atmósfera de  $\text{N}_2$  durante 1h. Posteriormente, la solución se enfrió a temperatura ambiente y las nanopartículas precipitaron mediante centrifugación (10000 rpm, 10 min,  $25^\circ\text{C}$ ). Las nanopartículas pasivadas con oleato se lavaron tres veces con soluciones de (43,5:40,5:16 v/v) hexano/acetona/metanol.

Ejemplo 2: Síntesis de nanopartículas NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er desnudas (UCNP<sub>naked</sub>)

Las nanopartículas NaYF<sub>4</sub>:Yb<sup>3+</sup>,Er<sup>3+</sup> desnudas se prepararon siguiendo el procedimiento de Capobianco *et al.* (*Nano Lett.* 2011, 11, 835-840). En particular, 100 mg de UCNP@oleato se dispersaron en 10 mL de HCl acuoso a pH 4. La mezcla se agitó durante 2 h y la disolución se mantuvo a pH 4 adicionando HCl 0,1 M. Se eliminó el ácido oleico mediante extracción con éter dietílico (3 veces). Se juntaron todas las fases etéreas y se realizó una re-extracción con agua. Se combinó ácido oleico con todas las fases acuosas y se re-extrajo con éter dietílico. Las UCNP<sub>naked</sub> se recuperaron de la fase acuosa por precipitación con acetona seguida de centrifugación (10000 rpm, 15 min, 25 °C). El precipitado se lavó tres veces con acetona y se re-precipitaron por centrifugación. Finalmente las UCNP<sub>naked</sub> se dispersaron en agua Milli Q.

15 Ejemplo 3: Síntesis de nanopartículas NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er pasivadas con 2-cloroacetamida (UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub>)

Las nanopartículas UCNP<sub>naked</sub> se dispersaron en DMF, se basificó el medio con hidróxido sódico, y tras la separación del exceso de NaOH, se adicionó el ligando 2-cloroacetamida sólido a la disolución coloidal. Tras 48h de agitación, se indujo la precipitación de las nanopartículas pasivadas (UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub>) por centrifugación, el sólido se lavó 20 varias veces y finalmente se secó.

Ejemplo 4: Síntesis de nanopartículas NaYF<sub>4</sub>:Yb,Er pasivadas con ácido 2-cloroacético (UCNP@ligando<sub>2-cloroacético</sub>)

Las nanopartículas UCNP<sub>naked</sub> se dispersaron en DMF, se basificó el medio con hidróxido sódico, y tras la separación del exceso de NaOH, se adicionó el ligando 2-cloro-acético sólido a la disolución coloidal. Tras 48h de agitación, se indujo la precipitación de las nanopartículas pasivadas (UCNP@ligando<sub>2-cloro-acético</sub>) por centrifugación, el sólido se lavó 25 varias veces y finalmente se secó.

30 Ejemplo 5: Estabilidad de UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> en medio ácido

Se obtuvieron los espectros de FTIR (*Fourier transform infrared spectroscopy*) para las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> (Figura 1) preparadas según se describe en el Ejemplo 3, y después de 5 y 48 horas en disolución acuosa a pH 2. Así, las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> mostraron una variación insignificante de sus propiedades 35 emisivas cuando se mantienen dispersas en agua a pH 2 durante 48 horas, como se puede confirmar en la Figura 2b. Posteriormente, las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2-cloroacetamida</sub> se

precipitaron mediante basificación hasta pH neutro por adición de NaOH y centrifugación, se lavaron con agua y se secaron. El análisis de las mismas por FTIR (Figura 1) demuestra que el ligando orgánico no se descoordina de las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-cloroacetamida y sus propiedades emisivas se mantienen sin cambios (Figura a-d2).

5 Ejemplo 6: Caracterización XPS de las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-cloroacetamida.

Para la comparación del ligando libre y unido, se obtuvieron los espectros XPS C<sub>1s</sub> para las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-cloroacetamida (Figura 3, abajo) preparadas según lo descrito en el Ejemplo 3 y para el ligando libre de partida, esto es, 2-cloroacetamida (Figura 3, arriba). También se obtuvieron los espectros XPS N<sub>1s</sub> para las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-  
10 cloroacetamida (Figura 4, abajo) preparadas según lo descrito en el Ejemplo 3 y para el compuesto orgánico de partida 2-cloroacetamida (Figura 4, arriba).

Cabe destacar los importantes cambios en los valores de energía del C<sub>1s</sub> y N<sub>1s</sub> entre el compuesto orgánico de partida 2-cloroacetamida y el ligando orgánico de UCNP@ligando<sub>2</sub>-  
15 cloroacetamida. Estos desplazamientos son consistentes con una reacción química entre el compuesto orgánico de partida 2-cloroacetamida y la superficie de la nanopartícula lo que permite la permanencia del ligando sobre la superficie de la nanopartícula en medios fuertemente ácidos.

20 Sin embargo, los espectros XPS C<sub>1s</sub> para las nanopartículas UCNP@oleato conocidas en el estado de la técnica y preparadas según el Ejemplo 1, muestran pequeños cambios en relación con el ácido oleico libre. Este hecho se observa también para diferentes ácidos carboxílicos, como por ejemplo, ácido decanoico o ácido dodecanodioico (Liu Y. *et al. Nanoscale* 2011, 3, 4804) y demuestra que el ligando queda adsorbido sobre la superficie  
25 de la nanopartícula a través del grupo carboxilato. La pequeña variación de energía del grupo funcional que queda adsorbido sobre la superficie de la nanopartícula es un hecho general para las nanopartículas descritas en el estado de la técnica como muestra por ejemplo el espectro XPS N<sub>1s</sub> de la oleilamina libre que interacciona con la nanopartícula por el grupo amino y presenta un valor de ca. 400 eV en ambos casos, libre y coordinado (Goel,  
30 V. Thesis 2011, McGill University, Montreal).

Ejemplo 7: Caracterización XPS de las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-cloroacético.

Similarmente al Ejemplo 6, se obtuvieron, para su comparación, los espectros XPS C<sub>1s</sub> para las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>-cloroacético (Figura 5, abajo) preparadas según lo descrito  
35 en el Ejemplo 4 y para el compuesto orgánico de partida 2-cloroacético (Figura 5, arriba). También se obtuvieron los espectros XPS O<sub>1s</sub> para las nanopartículas UCNP@ligando<sub>2</sub>.

cloroacético (Figura 6, abajo) preparadas según lo descrito en el Ejemplo 4 y para el compuesto orgánico de partida ácido 2-cloroacético (Figura 6, arriba).

5 Cabe destacar los importantes cambios en los valores de energía del  $C_{1s}$  y del  $O_{1s}$  entre el compuesto orgánico de partida 2-cloroacético y el ligando orgánico de la nanopartícula  $UCNP@ligando_{2-cloroacético}$ . Al igual que para el Ejemplo 6, este desplazamiento es consistente con una reacción química entre el compuesto orgánico de partida 2-cloroacético y la superficie de la nanopartícula, lo que permite la permanencia del ligando sobre la superficie de la nanopartícula en medios fuertemente ácidos.

10

Ejemplo 8: Preparación de un material compuesto incoloro transparente por encapsulamiento sol-gel en medio ácido de nanopartículas  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$ .

15 Para el encapsulamiento de nanopartículas  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$  se preparó un sol-gel de sílice de manera que el pigmento quedó en disolución con EtOH en una concentración del 0,6 g/L.

300 mg nanopartículas  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$  se añadieron a 50 mL EtOH con agitación y se dejaron homogeneizar durante unos minutos. Seguidamente se añadieron 24 mL de TEOS y a continuación se añadieron 7,2 mL de agua desionizada, gota a gota para favorecer la mezcla del TEOS con el agua y permitir que se produzcan las reacciones de hidrólisis. Finalmente se incorporaron el ácido clorhídrico (< 0,1 mL) también gota a gota hasta alcanzar un pH de aproximadamente 4. Se dejó agitar durante al menos 1h. La disolución resultante se dejó únicamente secar a temperatura ambiente durante 48h. Se obtuvieron aproximadamente unos 7,5 g de polvo. La relación obtenida de  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$ /sol-gel fue de 1/25 dando una emisión de color verde (Figura 7). La comparación de la emisión de 1 mg de  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$  y la de 1 mg del material compuesto demostró que el material compuesto es unas 25 veces más emisivo. De aquí se deduce que el tratamiento sol-gel incrementó la capacidad emisiva de las UCNPs en unas 625 veces.

30 Ejemplo 9: Preparación de un material compuesto mediante un proceso de síntesis sol-gel en medio básico con partículas  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$ .

Para el encapsulamiento de nanopartículas de  $UCNP@ligando_{2-cloroacetamida}$  se llevó a cabo un sol-gel en un medio básico, utilizando un precursor de Zn.

Se añadieron 7,5 g de acetato de Zinc en 50 mL de etanol en agitación adicionando 20 mg de nanopartículas y se dejó homogeneizar durante un par de minutos hasta que el acetato

quedó disuelto en el alcohol. Seguidamente se añadió la dispersión de nanopartículas y se agitó durante al menos 2 minutos. A continuación, se añadió 3 mL de etanolamina gota a gota para favorecer la mezcla con el etanol y permitir que se produzcan las reacciones con el acetato de Zinc. La etanolamina actúa como catalizador y estabilizador de la solución.

- 5 Una vez añadida la etanolamina, la disolución debe tener un pH de 7 o mayor. Se dejó agitar durante al menos 1h. La disolución resultante se dejó secar a temperatura ambiente durante 48 h hasta que se evaporó la mayor parte del etanol. Después de este tiempo se obtuvo un líquido muy viscoso, que se trató térmicamente a 300 °C para que se formara la estructura del ZnO durante 1 hora para una mayor cristalinidad y eliminación de residuos. Tras el
- 10 tratamiento térmico se obtuvieron aproximadamente unos 2,8 g de polvo con emisión de color rosado.

## REIVINDICACIONES

1. Nanopartículas luminiscentes *de upconversion* de fórmula  $M\text{LnF}_4:\text{RE}^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $\text{RE}^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes; en donde dichos ligandos orgánicos se seleccionan de 2-cloroacetamida, 2-bromoacetamida, ácido 2-cloroacético, ácido 2-bromoacético, y 2-cloroacetato de etilo.
2. Nanopartículas según la reivindicación 1, con un tamaño medio  $\leq 500$  nm.
3. Nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2, donde las nanopartículas tienen estructura núcleo/coraza.
4. Nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde M es Na o Li.
5. Nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4, donde  $\text{RE}^{3+}$  es  $\text{Yb}^{3+}$ ,  $\text{Er}^{3+}$ ,  $\text{Tm}^{3+}$ ,  $\text{Gd}^{3+}$  o combinaciones de los mismos.
6. Método de preparación de nanopartículas luminiscentes *de upconversion* de fórmula  $M\text{LnF}_4:\text{RE}^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $\text{RE}^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes, que comprende las etapas de:
- a) añadir a un disolvente polar nanopartículas precursoras de fórmula  $M\text{LnF}_4:\text{RE}^{+3}$ , donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y  $\text{RE}^{+3}$  es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; caracterizadas porque dichas nanopartículas comprenden grupos  $-\text{O}^-$ ,  $-\text{OH}$ ,  $-\text{HOH}$  o combinaciones de los mismos en su superficie;
  - b) añadir sobre la mezcla resultante de la etapa (a) una base en exceso; y
  - c) tras eliminar el exceso de base de la mezcla resultante de la etapa (b), añadir un compuesto de fórmula  $\text{X-CH}_2\text{CO-Z}$  seleccionado de 2-cloroacetamida, 2-bromoacetamida, ácido 2-cloroacético, ácido 2-bromoacético, y 2-cloroacetato de etilo.

7. Método de preparación de las nanopartículas según la reivindicación 6, donde el disolvente polar de la etapa (a) es dimetilformamida, acetonitrilo, tetrahidrofurano o mezcla de los mismos.
- 5 8. Método de preparación de las nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 7, donde la etapa (a) tiene lugar a una temperatura desde alrededor de 25 °C a alrededor de 80 °C.
9. Método de preparación de las nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 6  
10 a 8, donde la base en exceso de la etapa (b) es una base inorgánica, preferiblemente NaOH.
10. Método de preparación de las nanopartículas según cualquiera de las reivindicaciones 6  
15 a 9, donde el compuesto de fórmula X-CH<sub>2</sub>CO-Z de la etapa (c) es 2-cloroacetamida o ácido 2-cloroacético.
11. Nanopartículas luminiscentes *de upconversion* de fórmula MLnF<sub>4</sub>:RE<sup>+3</sup>, donde M es un metal alcalino, Ln es un elemento lantánido o un análogo del mismo y RE<sup>+3</sup> es un ión de tierras raras o combinaciones de los mismos; y que comprenden ligandos orgánicos unidos  
20 a su superficie mediante enlaces covalentes; en donde dichos ligandos orgánicos se seleccionan de 2-cloroacetamida, 2-bromoacetamida, ácido 2-cloroacético, ácido 2-bromoacético, y 2-cloroacetato de etilo, obtenibles mediante el método de preparación según cualquiera de las reivindicaciones 6 a 10.
- 25 12. Uso de las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 11 como marcadores fluorescentes o fotosensibilizadores.
13. Uso de las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* según la reivindicación 12 en el sector biológico o médico-farmacéutico.
- 30 14. Material compuesto luminiscente que comprende las nanopartículas luminiscentes *de upconversion* según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 5 y 11.
15. Material compuesto luminiscente según la reivindicación 14, donde el material  
35 compuesto es cerámico.



16. Material compuesto luminiscente según cualquiera de las reivindicaciones 14 y 15, donde el material compuesto es transparente.
17. Material compuesto luminiscente según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 16,  
5 obtenible mediante un proceso de síntesis sol-gel.
18. Uso del material compuesto luminiscente según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 como marcador fluorescente o fotosensibilizador.
- 10 19. Uso del material compuesto luminiscente según cualquiera de las reivindicaciones 14 a 17 en los sectores de papel, plástico envase, textil, automovilístico, biológico, médico-farmacéutico, seguridad documental, trazadores, pigmentos cerámicos, optoelectrónica o fotovoltaico.

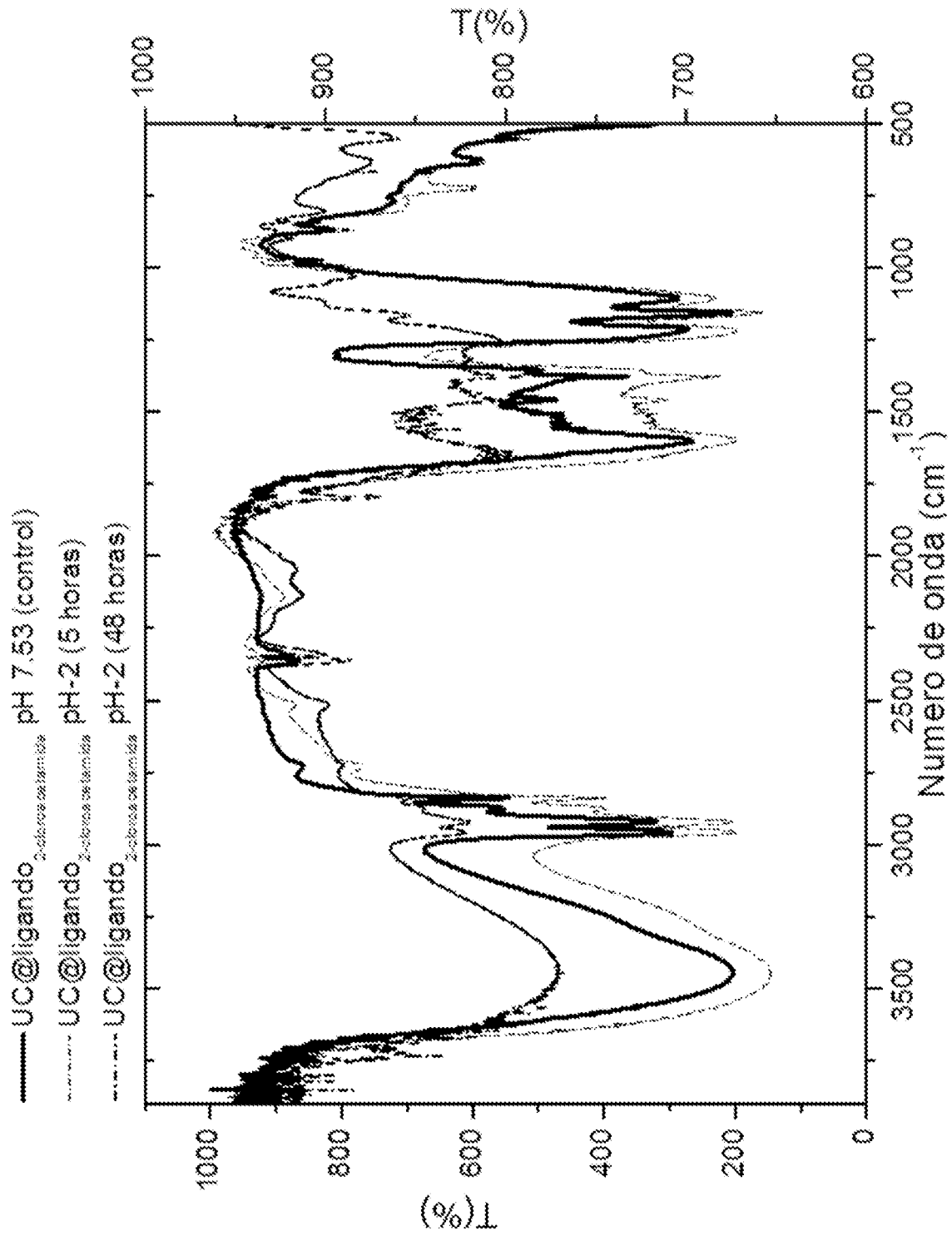


Figura 1

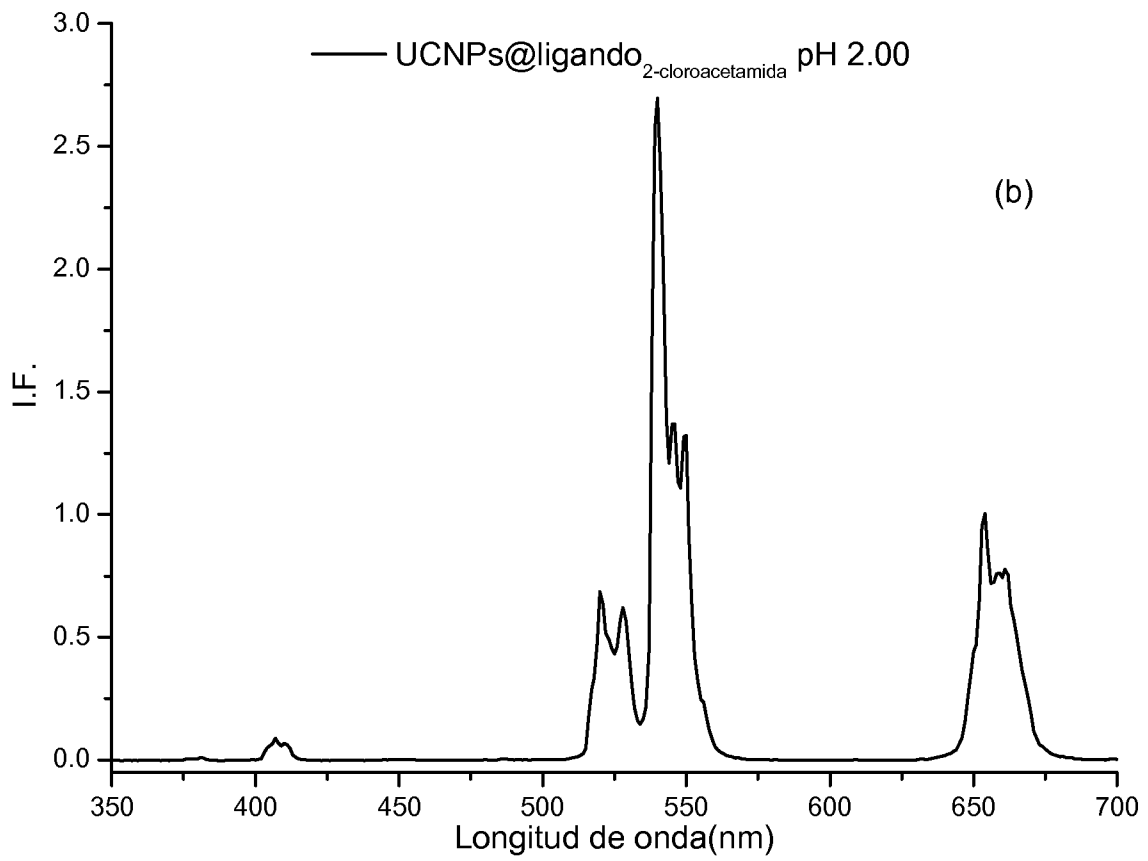
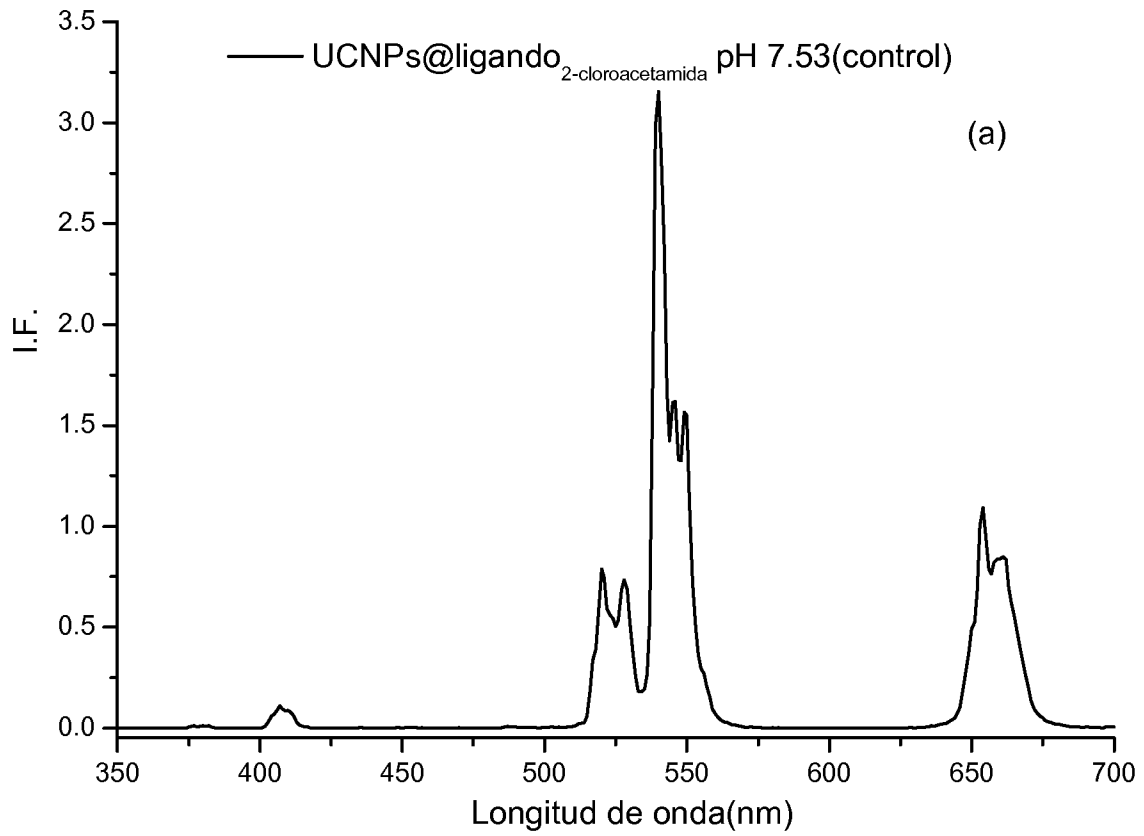


Figura 2

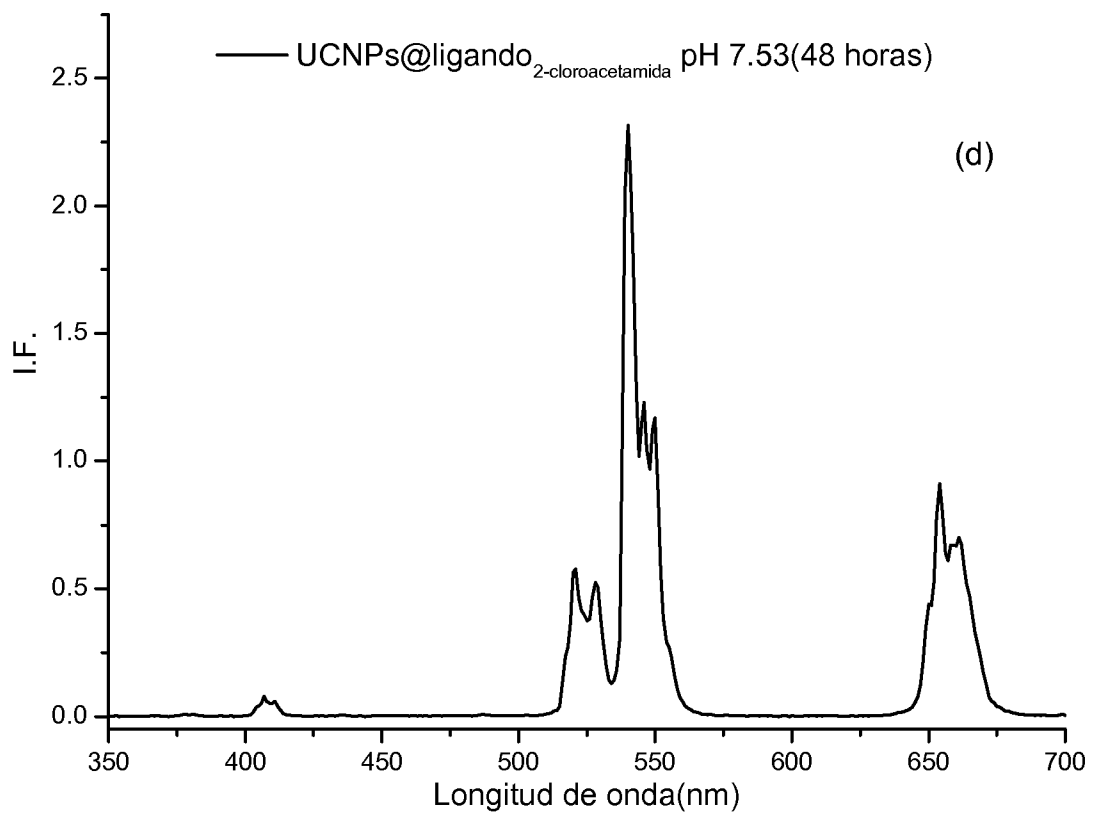
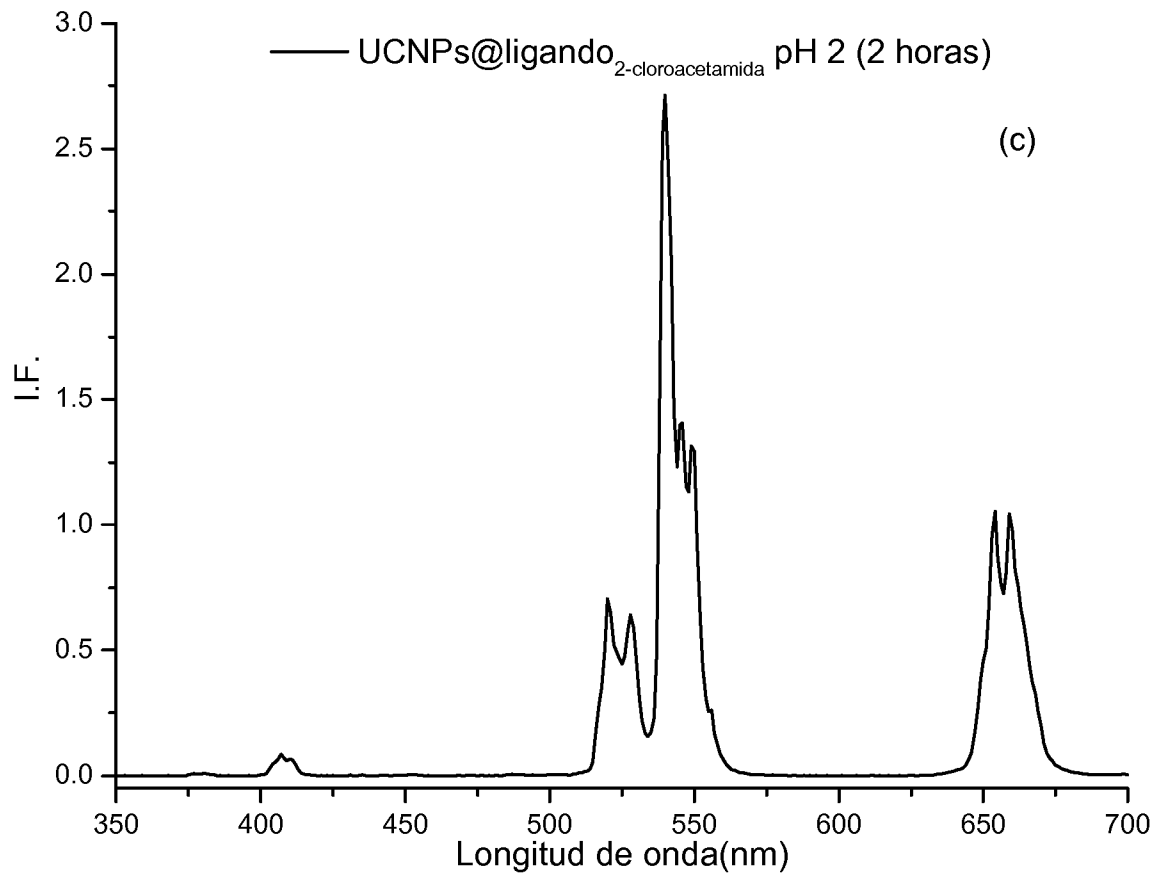


Figura 2 (cont.)

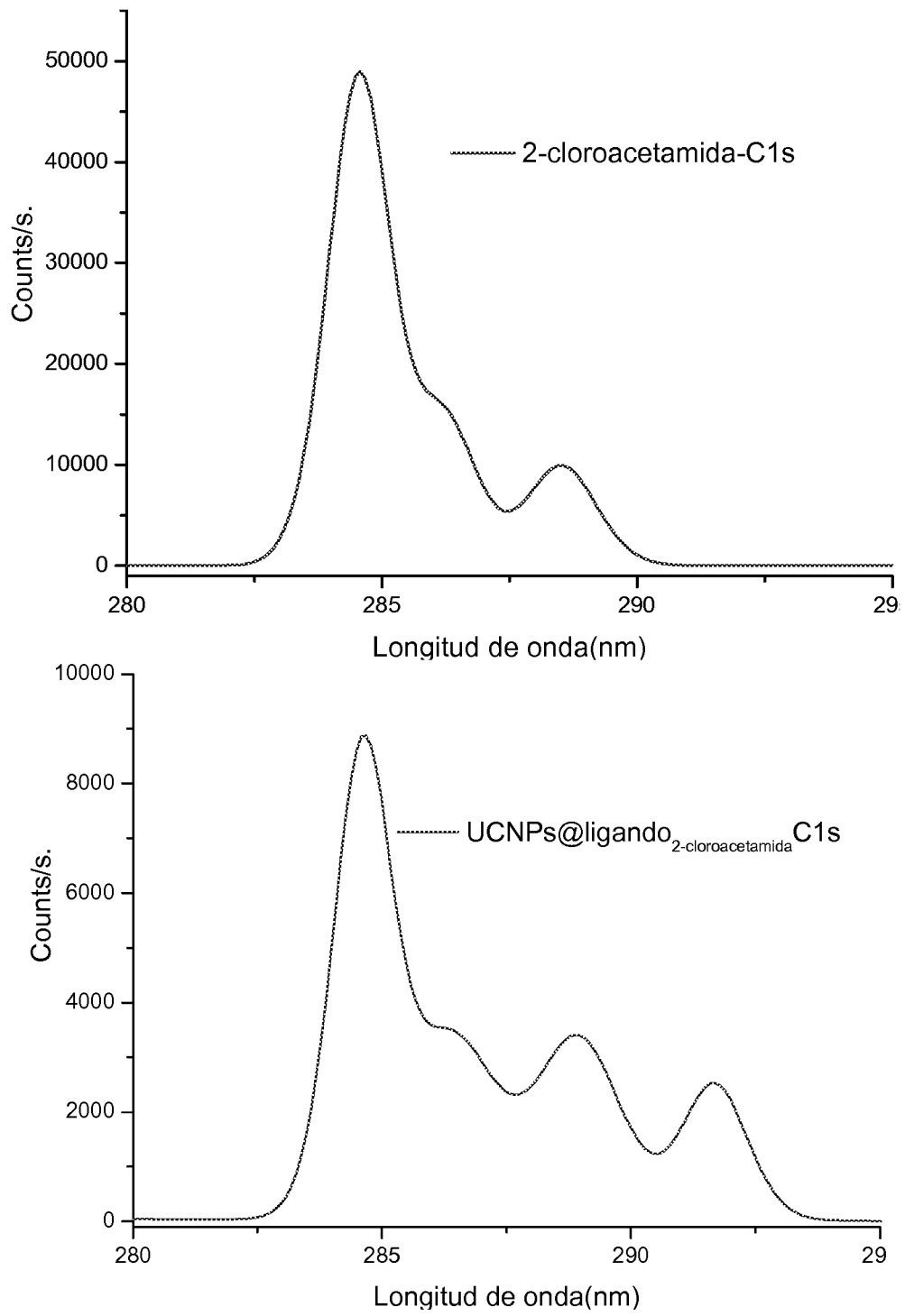


Figura 3

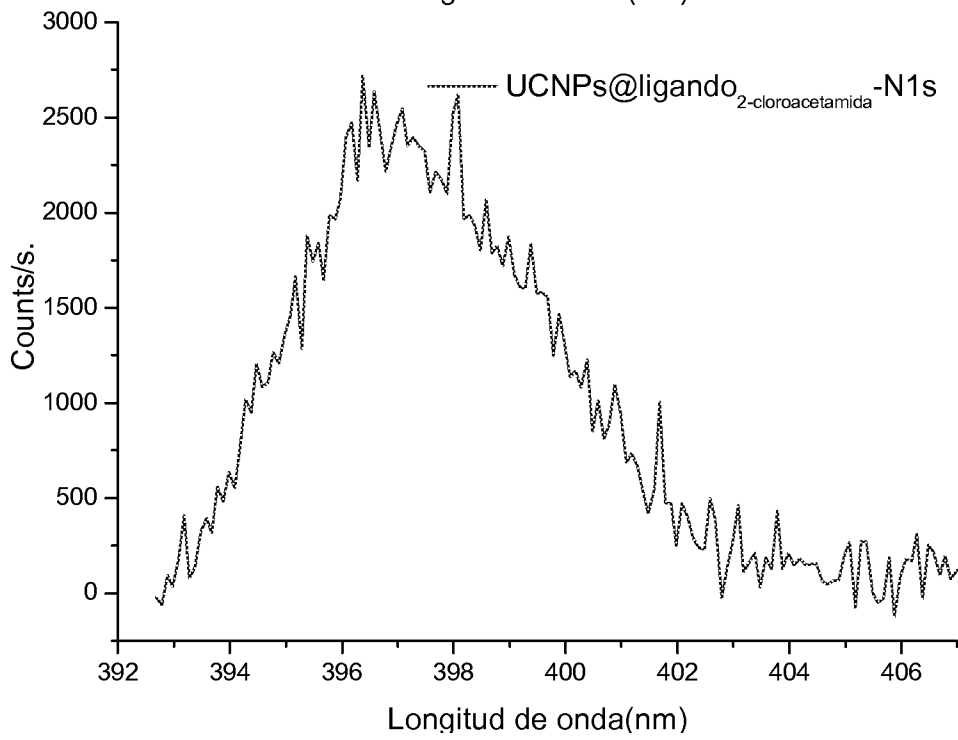
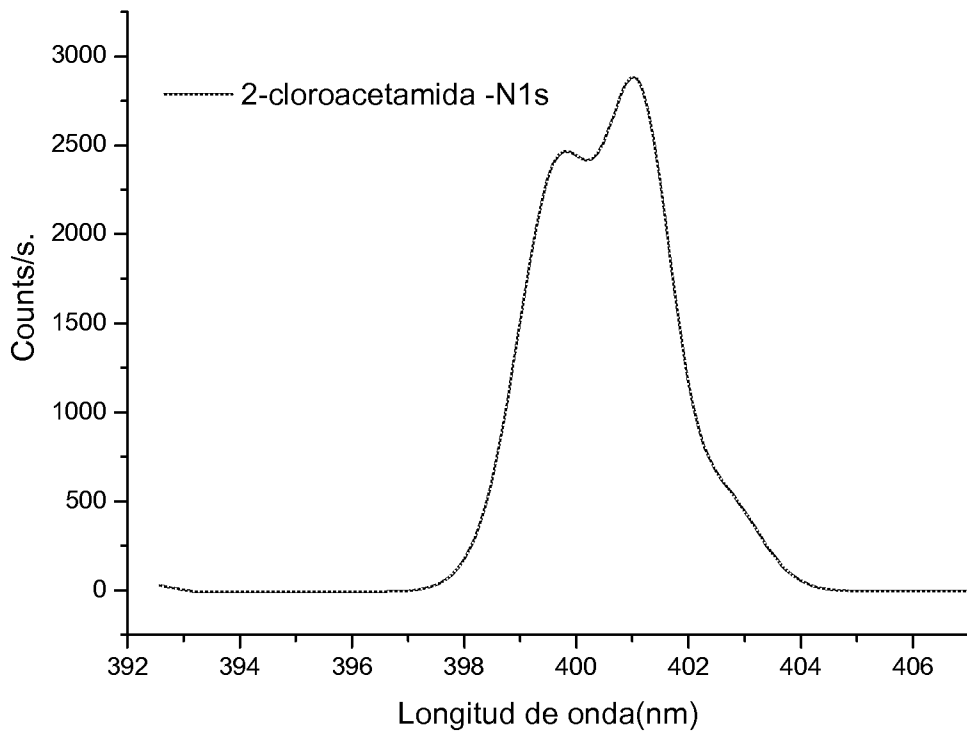


Figura 4

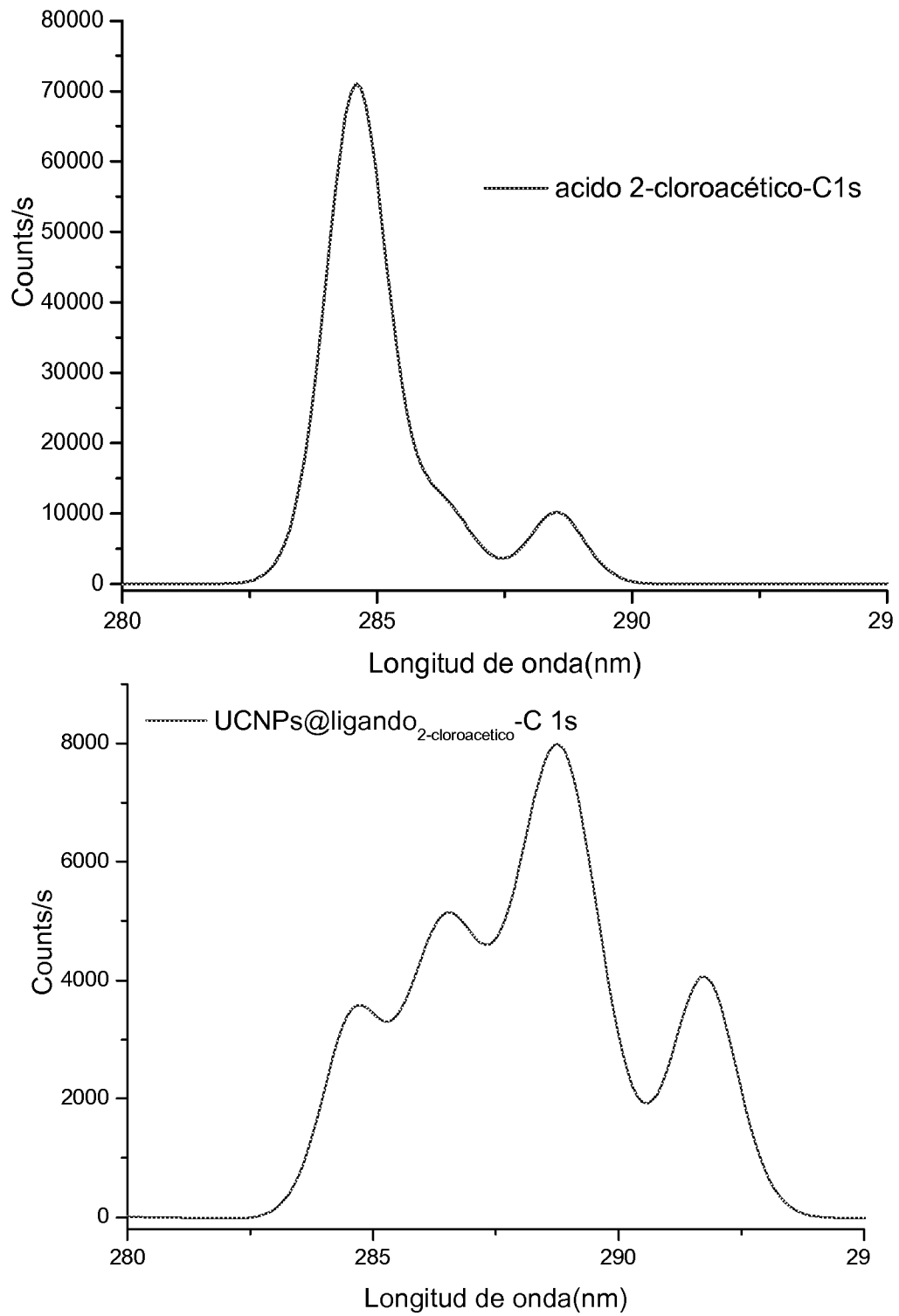


Figura 5

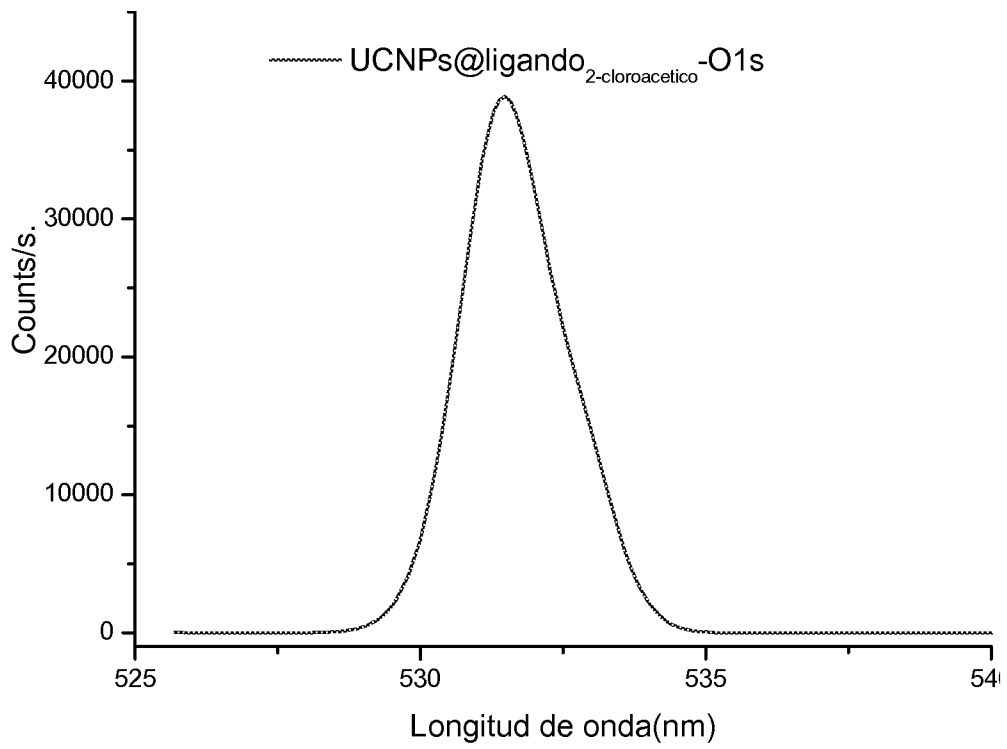
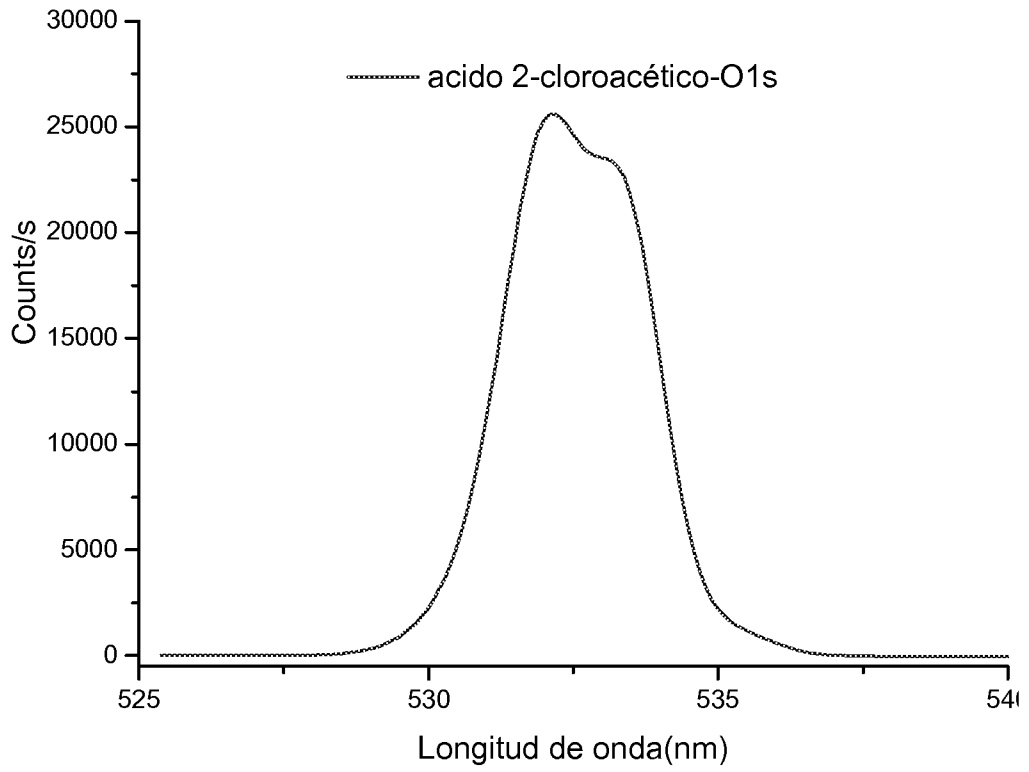


Figura 6





Figura 7



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201630886

22 Fecha de presentación de la solicitud: 30.06.2016

32 Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	LIU, Kai, et al.. COVALENTLY ASSEMBLED NIR NANOPLATFORM FOR SIMULTANEOUS FLUORESCENCE IMAGING AND PHOTODYNAMIC THERAPY OF CANCER CELLS. ACS NANO. 2012, Vol. 6, Páginas 4054-4062, <DOI: 10.1021/nn300436b>. páginas 4054-4057.	1-6,13-16,20,21
X	DAS, Gautom K.; STARK, Daniel T.; KENNEDY, Ian M.. POTENTIAL TOXICITY OF UP-CONVERTING NANOPARTICLES ENCAPSULATED WITH A BILAYER FORMED BY LIGAND ATTRACTION. LANGMUIR 2014, Vol. 30, Páginas 8167-8176., <DOI: 10.1021/la501595f>. apartado INTRODUCTION, MATERIALS AND DISCUSSION, Fig.2	1-6,13-16,20,21
X	YANG, Jianping, et al.. MESOPOROUS SILICA ENCAPSULATING UPCONVERSION LUMINESCENCE RARE-EARTH FLUORIDE NANORODS FOR SECONDARY EXCITATION. LANGMUIR. 2006, Vol. 17, Páginas 5786, <DOI: 10.1021/la904596x> apartado Results and Discussion.	1-6, 13-19

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
18.09.2017

Examinador  
V. Balmaseda Valencia

Página  
1/6



OFICINA ESPAÑOLA  
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

21 N.º solicitud: 201630886

22 Fecha de presentación de la solicitud: 30.06.2016

32 Fecha de prioridad:

## INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

5 Int. Cl.: Ver Hoja Adicional

### DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	56 Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
A	NA, Hyejin, et al. RATIONAL MORPHOLOGY CONTROL OF BETA-NaYF <sub>4</sub> :Yb, Er/Tm UPCONVERSION NANOPHOSPHORS USING A LIGAND, AN ADDITIVE, AND LANTHANIDE DOPING. THE ROYAL SOCIETY OF CHEMISTRY 2013, Vol. 5, Páginas 4242-4251, <DOI: 10.1039/C3NR00080J>. apartados 1-2.	

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia

Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría

A: refleja el estado de la técnica

O: referido a divulgación no escrita

P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud

E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

**El presente informe ha sido realizado**

para todas las reivindicaciones

para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe  
18.09.2017

Examinador  
V. Balmaseda Valencia

Página  
2/6

## CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

**C01F17/00** (2006.01)

**B82Y30/00** (2011.01)

**B82Y40/00** (2011.01)

**G01N33/52** (2006.01)

**G01N33/58** (2006.01)

**C09K11/04** (2006.01)

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de los símbolos de clasificación)

C01F, B82Y, C09K, G01N

Bases de datos electrónicas consultadas durante la búsqueda (nombre de la base de datos y, si es posible, términos de búsqueda utilizados)

INVENES, EPODOC

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 18.09.2017

#### Declaración

<b>Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)</b>	Reivindicaciones 7-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-6, 13-21	<b>NO</b>
<b>Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)</b>	Reivindicaciones 7-12	<b>SI</b>
	Reivindicaciones 1-6, 13-21	<b>NO</b>

Se considera que la solicitud cumple con el requisito de aplicación industrial. Este requisito fue evaluado durante la fase de examen formal y técnico de la solicitud (Artículo 31.2 Ley 11/1986).

#### Base de la Opinión.-

La presente opinión se ha realizado sobre la base de la solicitud de patente tal y como se publica.

**1. Documentos considerados.-**

A continuación se relacionan los documentos pertenecientes al estado de la técnica tomados en consideración para la realización de esta opinión.

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	LIU, Kai, et al. ACS NANO. Vol. 6, Páginas 4054-4062.	2012
D02	DAS, Gautom K.; LANGMUIR. Vol. 30, Páginas 8167-8176.	2014
D03	YANG, Jianping, et al. LANGMUIR. Vol. 17, Páginas 5786.	2006

**2. Declaración motivada según los artículos 29.6 y 29.7 del Reglamento de ejecución de la Ley 11/1986, de 20 de marzo, de Patentes sobre la novedad y la actividad inventiva; citas y explicaciones en apoyo de esta declaración****NOVEDAD**

Se considera que las características técnicas recogidas en las reivindicaciones 1-6 y 13-21 son conocidas de los documentos D01-D03.

El documento D01 describe nanopartículas luminiscentes de upconversion, con fórmula  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$ , que comprenden ligandos orgánicos unidos a su superficie mediante enlaces covalentes. En concreto, las nanopartículas de  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}^{3+}\text{Er}^{3+}$  se unen covalentemente con el colorante rosa de Bengala. Dichas nanopartículas, tienen un tamaño inferior a 500nm, presentan una estructura núcleo/coraza y se utilizan como marcadores fluorescentes o fotosensibilizadores en el sector médico-farmacéutico, en particular, marcadores fluorescentes de células cancerígenas (páginas 4054-40556).

El documento D02, relativo a la biocompatibilidad de nanopartículas de upconversion en células, divulga nanopartículas de fórmula  $\text{NaYF}_4:\text{Yb}, \text{Er}$  que están pasivadas con oleato y unidas covalentemente a un ligando de polietilenglicol (PEG) que tienen un tamaño inferior a 500nm y estructura núcleo/coraza (apartados INTRODUCTION, MATERIALS AND DISCUSSION, Fig.2.)

En el documento D03 se estudia la encapsulación de nanopartículas de upconversion en sílice mesoporosa para su uso en materiales cerámicos. Nanorods de beta- $\text{NaYF}_4$  pasivados con oleato se tratan con un surfactante para conferirle hidrofilia y, mediante un proceso de síntesis sol-gel, se recubren de una capa de sílice obteniéndose nanopartículas beta- $\text{NaYF}_4@\text{SiO}_2$  con estructura núcleo/coraza (apartado Results and Discussion).

Así por tanto, no hay ninguna característica técnica en las reivindicaciones 1-6 y 13-21 que no sea conocida de los documentos citados.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-6 y 13-21 carece de novedad (Art. 6.1 de la L.P.)

Por otra parte, se considera que el objeto de las reivindicaciones 7-12 es nuevo, dado que ninguno de los documentos D01-D03 divulga un procedimiento de obtención de nanopartículas de upconversion que utilice como ligando ácido 2-cloracetamida o ácido 2-cloracético y las mismas condiciones experimentales que se han recogido en dichas reivindicaciones.

En consecuencia, se considera que el objeto de las reivindicaciones 7-12 es nuevo.

## ACTIVIDAD INVENTIVA

Se considera que el objeto de las reivindicaciones 1-6 y 13-21 no implica actividad inventiva por derivar de forma evidente del estado de la técnica conforme al Artículo 8.1 de la L.P.

Por el contrario, se considera que el objeto de las reivindicaciones 7-12 implica actividad inventiva, puesto que no sería obvio para un experto en la materia desarrollar, a partir de los documentos D01-D03, un procedimiento de obtención de nanopartículas de upconversion que utilice como ligando ácido 2-cloracetamida o ácido 2-cloracético y las mismas condiciones experimentales que se han recogido en dichas reivindicaciones.

Así por tanto, se considera que el objeto de las reivindicaciones 7-12 implica actividad inventiva, tal y como establece el Artículo 8.1 de la L.P.