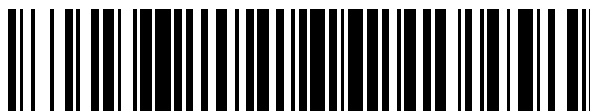


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 629 903**

51 Int. Cl.:

A61M 37/00	(2006.01) C09D 139/06	(2006.01)
A61L 27/00	(2006.01) C08K 5/092	(2006.01)
A61K 47/24	(2006.01) C08K 5/1535	(2006.01)
B22F 1/00	(2006.01) A61K 47/32	(2006.01)
B22F 1/02	(2006.01)	
C08K 3/28	(2006.01)	
C08K 3/36	(2006.01)	
C08K 3/38	(2006.01)	
C09D 125/06	(2006.01)	
C09D 129/04	(2006.01)	

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

- 86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **08.10.2013 PCT/US2013/063920**
- 87 Fecha y número de publicación internacional: **17.04.2014 WO14058904**
- 96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **08.10.2013 E 13845112 (5)**
- 97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **14.06.2017 EP 2906286**

54 Título: **Composiciones y método de nanoplacas de plata**

30 Prioridad:

11.10.2012 US 201261795149 P

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

16.08.2017

73 Titular/es:

NANOCOMPOSIX, INC. (50.0%)
4878 Ronson Court Suite K
San Diego, CA 92111, US y
SIENNA BIOPHARMACEUTICALS, INC. (50.0%)

72 Inventor/es:

OLDENBURG, STEVEN, J.;
MIRANDA, MARTIN, G.;
SEBBA, DAVID, S. y
HARRIS, TODD, J.

74 Agente/Representante:

SÁEZ MAESO, Ana

ES 2 629 903 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

Composiciones y método de nanoplacas de plata

5 Partes del Acuerdo de Investigación Conjunta

La invención descrita en la presente se creó sujeta a un Acuerdo de Investigación Conjunta entre Sienna Labs, Inc. y nanoComposix, Inc.

10 Antecedentes

Campo de la invención

15 La invención se refiere a un método para preparar soluciones de alta densidad óptica de nanopartículas de plaquetas de plata (por ejemplo, nanoplacas) y a nanopartículas, soluciones y sustratos preparados mediante dichos métodos.

Descripción de la técnica relacionada

20 Las nanopartículas, que incluyen nanoesferas, nanocilindros, nanocables, nanocubos, nanoplacas, así como otras formas pueden sintetizarse a partir de una variedad de materiales. En una modalidad, una nanopartícula de plaqueta es una nanoplaqueta. Las nanopartículas obtenidas de metales, que incluyen oro y plata, tienen propiedades ópticas únicas que se pueden ajustar para interactuar con la luz en todo el espectro electromagnético debido a la resonancia localizada de los plasmones superficiales soportada por estos nanomateriales. Las tecnologías que aprovechan las propiedades ópticas únicas de las nanopartículas de plata incluyen, pero no se limitan a, tecnologías de diagnóstico, fotónicas, 25 médicas y de oscurecimiento. Un subconjunto de estas tecnologías, que incluyen ablación fototérmica de tumores, depilación, tratamiento del acné, cicatrización de heridas y aplicaciones antimicrobianas, entre otras, pueden utilizar soluciones de nanopartículas con altas densidades ópticas. Las nanopartículas de plata, que también se conocen como nanopartículas o nanoprismas de plaquetas de plata, son de particular interés para las tecnologías que utilizan las propiedades ópticas de las nanopartículas debido a sus máximos espectrales sintonizables y a sus eficiencias ópticas 30 extremadamente altas. Aunque se han desarrollado métodos de obtención de nanoplacas de plata por medio de fotoconversión (Jin et al. 2001; Jin et al. 2003), fotoconversión controlada por el pH (Xue 2007), crecimiento térmico (Hao et al. 2004; Hao 2002; He 2008; Metraux 2005) crecimiento con plantilla (Hao et al. 2004; Hao 2002), y crecimiento mediado por semillas (Aherne 2008; Chen; Carroll 2003; Chen; Carroll 2002, 2004; Chen et al. 2002; He 2008; Le Guevel 2009; Xiong et al. 2007), estos métodos generan soluciones relativamente diluidas con la correspondiente 35 densidad óptica en el espectro visible bajo y cercano al infrarrojo.

Resumen

40 Para muchas aplicaciones de las nanoplacas de plata, una solución más concentrada de las nanoplacas de plata es de utilidad y puede ser particularmente ventajosa. En algunos casos, cuando las soluciones de nanoplacas de plata así obtenidas se concentran para producir una mayor densidad de partículas con los métodos desarrollados previamente, la forma de la nanopartícula puede sufrir un cambio que da como resultado un cambio en las propiedades ópticas, tales como la densidad óptica. En muchos casos, estos cambios dan lugar a una degradación no deseada de las propiedades ópticas de las nanopartículas. En consecuencia, diversas modalidades de la presente invención proporcionan métodos 45 para preparar soluciones de nanoplacas de plata en concentraciones más altas con un aumento de la densidad óptica a la vez que se reduce la degradación de las propiedades ópticas de las nanoplacas de plata. En diversas modalidades, los métodos de la presente invención proporcionan la preparación de soluciones de nanoplacas de plata de alta densidad óptica a partir de soluciones diluidas de nanoplacas de plata que conservan parcial, sustancial o totalmente la forma y las propiedades ópticas de las nanoplacas de plata obtenidas cuando se aumenta la concentración de 50 partículas.

Varias modalidades de la invención proporcionan métodos para preparar soluciones de nanoplacas de plata de alta densidad óptica, así como las nanopartículas y las soluciones preparadas mediante dichos métodos. En una modalidad, el proceso comprende la sustitución de uno o más componentes originales (por ejemplo, agentes químicos o biológicos) 55 unidos a la superficie de las nanopartículas, o acoplados de cualquier otra manera a dicha superficie, con un agente estabilizante. En otra modalidad, el agente estabilizante no sustituye al componente original, sino que complementa o altera el componente original. El agente estabilizante puede ser un agente biológico o químico que estabiliza las nanoplacas antes, durante y/o después de la concentración, lo que permite así la producción de una solución estable de nanoplacas de plata, de alta densidad óptica. El proceso comprende además un método para aumentar la concentración 60 de nanoplacas de plata dentro de la solución, y por lo tanto aumentar la densidad óptica de la solución. En diversas modalidades, la estabilidad (por ejemplo, las características de las nanopartículas en la solución, tales como forma, tamaño, propiedades ópticas, respuesta máxima, propiedades plasmónicas, etc.) de la solución de alta densidad óptica no se afecta o no se afecta sustancialmente durante el proceso. Varias modalidades de la invención comprenden una solución de alta densidad óptica de nanoplacas de plata que se han estabilizado con agentes estabilizantes (por 65 ejemplo, moléculas de unión a la superficie, agentes químicos y/o agentes biológicos). En una modalidad, la invención comprende una solución de nanoplacas de plata a las que se han añadido grupos funcionales a la superficie con

agentes químicos o biológicos que se adsorben físicamente a la superficie, se unen molecularmente a la superficie a través de interacciones específicas, o encapsulan cada nanopartícula.

5 En una modalidad, una solución de alta densidad óptica de nanoplacas de plata se asocia con un sustrato. En una modalidad, una porción de las nanoplacas en solución se unen al sustrato para crear un compuesto de nanoplaca-sustrato. Las soluciones de nanoplacas de plata con alta densidad óptica pueden exponerse a sustratos para generar compuestos de nanoplacas donde una porción sustancial del área superficial de un sustrato está recubierta con nanoplacas. En la invención, el sustrato comprende fibras.

10 En diversas modalidades, un proceso para aumentar la densidad óptica de una solución estable de nanoplacas de plata, comprende (i) proporcionar una solución que comprende una pluralidad de nanoplacas de plata que tienen una forma de placa; (ii) añadir un agente estabilizante a la solución, en donde el agente estabilizante comprende un polímero basado en polivinilo y un borato; (iii) concentrar la solución para formar una solución concentrada, en donde la solución concentrada comprende una pluralidad de nanoplacas de plata que tienen la forma de placa, y en donde la solución concentrada tiene una densidad óptica máxima mayor que 10 cm^{-1} .

Se describe además un método para producir una solución estable de nanoplacas de plata, de alta densidad óptica, que comprende lo siguiente: (i) añadir un agente estabilizante a la solución de nanoplacas de plata, (ii) añadir un tampón (por ejemplo, tal como un tampón que contiene una sal soluble en agua) a la solución de nanoplacas de plata, (iii) 20 mezclar el agente estabilizante con el tampón y las nanoplacas de plata durante un período de tiempo suficiente para que el agente estabilizante interactúe con la sal soluble en agua en el tampón sobre la superficie de las nanoplacas de plata, y (iv) concentrar la solución hasta una densidad óptica máxima mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $50 - 1500 \text{ cm}^{-1}$).

Los agentes estabilizantes incluyen un polímero basado en polivinilo (tal como alcohol polivinílico (PVA) y/o polivinilpirrolidona (PVP)) y un borato, y pueden incluir adicionalmente uno o más de citrato de sodio, un polímero soluble en agua (tal como sulfonato sódico de poliestireno y/o un polímero hidrocarbonado derivatizado con sulfonato), polietilenglicol, ácido poliacrílico, dextrano, una sal soluble en agua que incluye uno o más de los sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos. En diversas modalidades, la combinación del agente estabilizante proporciona estabilización a la formulación de nanoplacas, en donde uno de los componentes de la sal puede interactuar con el agente estabilizante para reticular el agente estabilizante y aumentar la estabilidad de un recubrimiento sobre la nanoplaca de plata. En una modalidad, se puede producir una solución inicial de nanoplacas de plata a partir de una solución que comprende uno o más agentes estabilizantes y una fuente de plata (por ejemplo, tal como una sal de plata, semillas de plata), y en la cual se usan agentes químicos, agentes biológicos, mezclado, radiación electromagnética y/o calor para reducir la fuente de plata (por ejemplo, fotoconversión, fotoconversión controlada por el pH, crecimiento térmico, crecimiento con plantilla y/o crecimiento mediado por semillas).

En diversas modalidades, un proceso para concentrar una solución de nanoplacas de plata incluye las etapas de proporcionar una solución que comprende una pluralidad de nanoplacas de plata con una densidad óptica máxima por debajo de 10 cm^{-1} (por ejemplo, $0,1 - 9,9 \text{ cm}^{-1}$, $1 - 9 \text{ cm}^{-1}$, $3 - 7 \text{ cm}^{-1}$, $1 - 5 \text{ cm}^{-1}$, y/o $5 - 10 \text{ cm}^{-1}$), añadir un agente estabilizante a la solución, y concentrar la solución a una densidad óptica máxima mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $80 - 150 \text{ cm}^{-1}$, $900 - 1100 \text{ cm}^{-1}$, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más). En diversas modalidades, la densidad óptica máxima aumenta en un 10 %, 50 %, 100 %, 200 %, 500 %, 1000 %, 10 000 % o más y/o aumenta en una relación de 1:1,5, 1:2, 1:5, 1:10 o más, y/o aumenta en un factor de 1, 1,5, 2, 5, 10, 25, 50, 100, 1000 o más.

En diversas modalidades, las nanoplacas de plata tienen una relación de aspecto de entre 1,5 y 50 (por ejemplo, 1,5 - 10, 25 - 50). En una modalidad, las nanoplacas de plata comprenden una longitud del borde entre 10 nm y 300 nm (por ejemplo, 50 - 250, 65 - 100 nm). En diversas modalidades, el agente estabilizante comprende además citrato sódico o al menos un polímero soluble en agua seleccionado del grupo que consiste en sulfonato sódico de poliestireno y un polímero hidrocarbonado derivatizado con sulfonato. En algunas modalidades, la sal soluble en agua comprende además uno o más de sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos. En una modalidad, el agente estabilizante comprende además al menos uno del grupo que consiste en polivinil pirrolidona, alcohol polivinílico, polietilenglicol, ácido poliacrílico y dextrano. En una modalidad, el agente estabilizante comprende además una molécula que contiene tiol. La molécula que contiene tiol puede comprender un ácido dihidrolipoico o un derivado de este. El proceso incluye opcionalmente las etapas de aislar las nanoplacas concentradas y encapsular las nanoplacas concentradas aisladas (por ejemplo, con sílice u otro material). El proceso incluye la etapa de concentrar las nanoplacas encapsuladas hasta una densidad óptica mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más). El agente estabilizante se añade antes de la formación de las nanoplacas de plata. En una modalidad, las nanoplacas se concentran mediante filtración de flujo tangencial. En una modalidad, la concentración de plata es mayor que 1,0 mg/ml (por ejemplo, 1 - 1000, 10 - 300 mg/ml).

En diversas modalidades, se proporciona un proceso para generar nanoplacas de plata recubiertas con un óxido metálico. El método puede incluir las etapas de proporcionar una solución de nanoplacas de plata con un espectro de absorción máxima entre 500 y 1500 nm (por ejemplo, 600 - 1400, 800 - 1200 nm) y una densidad óptica mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más) y poner en contacto esta solución con una solución de un óxido metálico o precursor de un óxido metálico en una cantidad suficiente para formar un recubrimiento de óxido metálico sobre una superficie exterior de las nanoplacas de plata. En determinadas modalidades, las nanoplacas de plata se asocian con un

polímero estabilizante (por ejemplo, polivinilpirrolidona, alcohol polivinílico, o una combinación de estos) antes de entrar en contacto con el precursor del óxido metálico, tal como al disponer el polímero estabilizante sobre una superficie exterior de las nanoplacas de plata. En diversas modalidades, el óxido metálico es sílice o incluye sílice.

5 En diversas modalidades, un proceso para generar una solución de nanoplacas de plata incluye las etapas de proporcionar una solución que comprende un agente reductor, un agente estabilizante, un polímero soluble en agua y una sal de plata, formar una pluralidad de semillas de plata a partir de la solución, hacer crecer la pluralidad de semillas de plata en una pluralidad de nanoplacas de plata en la solución para formar una solución de nanoplacas de plata, añadir un agente estabilizante a la solución de nanoplacas de plata, añadir un tampón que contiene una sal soluble en
10 agua a la solución de nanoplacas de plata y concentrar la solución de nanoplacas de plata hasta una densidad óptica máxima mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más).

En diversas modalidades, una composición comprende o consiste esencialmente en una solución de nanoplacas de plata, en donde las nanoplacas de plata comprenden un polímero de polivinilo. En algunas modalidades, el polímero de polivinilo comprende polivinilpirrolidona o alcohol polivinílico. La composición (por ejemplo, solución) comprende boratos y, opcionalmente, una o más sales, tales como sales solubles en agua (por ejemplo, sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos).

En diversas modalidades, el polímero de polivinilo se asocia con la sal, el polímero de polivinilo recubre al menos una porción de las nanoplacas de plata, y/o el polímero de polivinilo se dispone sobre una superficie exterior de las nanoplacas de plata. En una modalidad, la solución comprende nanoplacas de plata en una concentración eficaz para adherirse a un material de recubrimiento no metálico presente en la solución. La solución puede formularse de manera concentrada. En algunas modalidades, la densidad óptica de la solución o de las nanoplacas de plata es mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más). La solución puede contener borato y, opcionalmente, otra sal (sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos) a una concentración mayor que $0,1\text{ mM}$ (por ejemplo, $0,1\text{ mM}$ a 10 mM). En una modalidad, la solución tiene un pH mayor que 7 (por ejemplo, 8 - 13). En algunas modalidades, un espectro de absorción de las nanoplacas de plata comprende una longitud de onda máxima de entre 500 y 1500 nm (por ejemplo, 600 - 1400, 550 - 1100, 810 - 830, 1000 - 1100 nm). En una modalidad, la solución comprende adicionalmente bicarbonato. Las nanoplacas de plata pueden recubrirse de sílice. Las nanoplacas de plata pueden tener longitudes del borde entre 10 nm y 500 nm (por ejemplo, 50 - 300, 100 - 150 nm).

En diversas modalidades, una composición comprende o consiste esencialmente en una solución de nanoplacas de plata unidas a un material de envoltura que comprende un polímero de polivinilo. En una modalidad, las nanoplacas de plata se recubren sustancialmente con el polímero de polivinilo. En diversas modalidades, la composición incluye un óxido metálico, el óxido metálico comprende sílice, el polímero de polivinilo comprende alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona, las nanoplacas de plata se unen al alcohol polivinílico y sílice, y/o las nanoplacas de plata se unen a polivinilpirrolidona y sílice, o cualquier combinación de estos. En una modalidad, la composición incluye un motivo seleccionado entre un motivo amina y un motivo mercapto. En una modalidad, el motivo se une a la sílice. En una modalidad, la densidad óptica de la solución es mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $100 - 1100\text{ cm}^{-1}$, o más). En una
40 modalidad, la densidad óptica de las nanoplacas de plata es mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} , $11 - 5000\text{ cm}^{-1}$, o más). En algunas modalidades, la solución comprende borato y, opcionalmente, otra sal soluble en agua (tal como sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos) a una concentración mayor que $0,1\text{ mM}$ (por ejemplo, $0,5\text{ mM}$ a 2 mM , $0,1\text{ mM}$ a 10 mM). En una modalidad, el pH es mayor que 7 (por ejemplo, 8, 9, 10, 11, 12, 13). En una modalidad, las nanoplacas de plata comprenden una longitud de onda máxima de entre 500 y 1500 nm (por
45 ejemplo, 700 - 1300, 810 - 830, 1000 - 1100 nm).

En diversas modalidades, una composición incluye nanoplacas de plata recubiertas al menos parcialmente con un material de envoltura que incluye un polímero de polivinilo, en donde el grosor medio del material de envoltura está entre 1 nm y 50 nm (por ejemplo, 5, 15, 40 nm). En una modalidad, las nanoplacas de plata tienen al menos una longitud del borde de entre 10 nm y 500 nm. (por ejemplo, 25, 100, 250, 300 nm).

Se describe además un estuche que comprende o consiste esencialmente en uno o más recipientes que comprenden nanoplacas con una densidad óptica mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más), una solución adecuada para recubrir las nanoplacas con una envoltura de óxido metálico, e instrucciones para su uso.

En diversas modalidades, una solución incluye nanoplacas de plata recubiertas al menos parcialmente con un recubrimiento de sílice, en donde las nanoplacas de plata comprenden una densidad óptica máxima mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $11 - 5000\text{ cm}^{-1}$, $90 - 1100\text{ cm}^{-1}$, o más). En una modalidad, el recubrimiento de sílice tiene un grosor de la envoltura entre 2 y 100 nm (por ejemplo, 10 - 70, 30 - 90, 40 - 60 nm). En una modalidad, la solución comprende borato y, opcionalmente, otra sal soluble en agua (por ejemplo, sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos) a una concentración mayor que $0,1\text{ mM}$ (por ejemplo, $0,1\text{ mM}$ a 10 mM). En una modalidad, la solución tiene un pH mayor que 7 (por ejemplo, 9, 12, 13). En una modalidad, las nanoplacas de plata tienen un espectro de absorción máxima que comprende una longitud de onda máxima entre 500 nm y 1500 nm (por ejemplo, 800 - 1400 nm). En una modalidad, el recubrimiento de sílice se dispone sobre una superficie exterior de las nanoplacas de plata. En una
65 modalidad, el recubrimiento incluye un motivo amina o un motivo mercapto. También se describe un recubrimiento que incluye además aluminio. Se describe además un recubrimiento que incluye bicarbonato. En una modalidad, el

recubrimiento incluye polivinilpirrolidona. Se describen además nanoplaquetas de plata que comprenden un grosor entre 1 nm y 50 nm (por ejemplo, 10 - 40, 15 - 25, 5 - 30). Se describen además nanoplaquetas de plata que comprenden al menos una longitud del borde entre 10 nm y 500 nm (por ejemplo, 20 - 400, 50 - 250, 300 - 450).

5 En algunas modalidades, un proceso para generar una solución de nanoplaquetas de plata con una densidad óptica extremadamente alta incluye las etapas de (i) añadir un agente químico estabilizante de la concentración a una solución de nanoplaquetas de plata o reactivos precursores y (ii) aumentar la concentración de nanoplaquetas de plata para aumentar la densidad óptica de la solución, con el uso de centrifugación, evaporación, filtración, diálisis o filtración de flujo tangencial.

10 Dentro de esta descripción, las nanoplaquetas de plata tienen una relación de aspecto de entre 1,5 y 25 (por ejemplo, 1,5 - 10, 1,5 - 5, 10 - 30, 25 - 50); y/o la nanoplaqueta tiene una longitud del borde entre aproximadamente 10 nm y 250 nm (por ejemplo, 25 - 180, 50 - 150 nm); y/o la nanoplaqueta tiene una sección transversal triangular; y/o la nanoplaqueta tiene una sección transversal circular. Dentro de esta descripción, el perímetro de la sección transversal de la nanoplaqueta tiene entre 4 y 8 bordes (por ejemplo, 5, 6, 7). La solución de nanoplaquetas de plata se forma con el uso de un método de crecimiento mediado por semillas. Se describen además uno o más de un método de fotoconversión, un método de fotoconversión controlada por el pH, un método de crecimiento térmico y/o una solución que comprende uno o más agentes estabilizantes de la forma y una fuente de plata. Dentro de esta descripción, se utilizan agentes químicos o biológicos, y/o radiación electromagnética, y/o calor, o una combinación de estos para reducir la fuente de plata. Dentro de esta descripción, la solución de nanoplaquetas de plata se forma a partir de alguna combinación de un agente reductor, un agente estabilizante de la forma, una fuente de luz, una fuente de calor y una fuente de plata.

25 Dentro de esta descripción, se añade un ácido, una base o un tampón (denominado además un "agente amortiguador") para cambiar el pH de la solución. Dentro de esta descripción, el agente químico estabilizante de la concentración se añade antes, durante y/o después de la formación de las nanoplaquetas de plata. Dentro de esta descripción, el agente químico estabilizante de la concentración actúa como un agente estabilizante de la forma. Dentro de esta descripción, el agente químico estabilizante de la concentración actúa como un agente reductor. Dentro de esta descripción, el agente químico estabilizante de la concentración actúa como un agente para cambiar el pH de la solución.

30 En una modalidad, el agente químico estabilizante de la concentración comprende un polímero soluble en agua y un borato. El polímero es uno o más de un derivado de un polímero de polivinilo y un alcohol polivinílico (PVA). En diversas modalidades, el PVA tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 80 000 Dalton, entre aproximadamente 80 000 Dalton y 120 000 Dalton, y/o más de aproximadamente 120 000 Dalton. En una modalidad, el polímero es polivinilpirrolidona (PVP). En diversas modalidades, la PVP tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 20 000 Dalton, más de aproximadamente 20 000 Dalton, entre aproximadamente 20 000 Dalton y 60 000 Dalton, y/o más de aproximadamente 60 000 Dalton. En una modalidad, el polímero es un derivado del óxido de etileno.

40 En una modalidad, el polímero es un polietilenglicol (PEG). En diversas modalidades, el PEG tiene un peso molecular de menos de aproximadamente 5000 Dalton, entre aproximadamente 5000 Dalton y 10 000 Dalton, y/o más de aproximadamente 10 000 Dalton. En una modalidad, el PEG contiene un solo grupo funcional. En una modalidad, el PEG contiene dos grupos funcionales. De acuerdo con algunas modalidades, el grupo o grupos funcionales consisten en uno o más de los siguientes: una amina, tiol, acrilato, alquino, maleimida, silano, azida, hidroxilo, lípido, disulfuro, molécula fluorescente y/o biotina o combinaciones de estos. En una modalidad, el grupo o grupos funcionales pueden ser cualquiera de uno o más de una amina, tiol, acrilato, alquino, maleimida, silano, azida, hidroxilo, lípido, disulfuro, molécula fluorescente y/o biotina. En una modalidad, el agente estabilizante de la concentración es un derivado de carbohidrato. En diversas modalidades, el polímero es un monosacárido, un disacárido, un oligosacárido, un polisacárido y/o dextrano. En diversas modalidades, el dextrano tiene un peso molecular que es menor que aproximadamente 2000 Dalton (por ejemplo, 500, 1000, 1500 Dalton), entre aproximadamente 2000 Dalton y 5000 Dalton (por ejemplo, 3000, 4000 Dalton), y/o más de aproximadamente 5000 Dalton (por ejemplo, 6000, 8000, 10 000 Dalton o más).

55 Se describe además un agente químico estabilizante de la concentración que es uno o más de un fenol, un fenol monomérico, un fenol dimérico, un fenol trimérico, un polifenol, un ácido tánico, es goma arábiga, una molécula biológica, una proteína, una albúmina de suero bovino, estreptavidina, biotina, un péptido, un oligonucleótido, un oligonucleótido de origen natural, un oligonucleótido sintético, un óxido metálico o metaloide y/o una envoltura de dióxido de silicio, en donde el grosor de la envoltura de dióxido de silicio puede variar de aproximadamente menos de 1 nm a aproximadamente 100 nm (por ejemplo, 2 - 90, 5 - 25, 30 - 70). Dentro de esta descripción, se utiliza una combinación de agentes estabilizantes.

60 Dentro de esta descripción, el disolvente puede ser uno o más de agua, un alcohol, etanol, alcohol isopropílico, t-butanol, una mezcla de agua y un alcohol.

65 En una modalidad, la concentración de nanoplaquetas de plata se incrementa con el uso de filtración de flujo tangencial. En una modalidad, la filtración de flujo tangencial se lleva a cabo con el uso de una membrana de filtro de flujo tangencial. En una modalidad, la membrana de flujo tangencial se fabrica de un éster de celulosa o una mezcla de ésteres de celulosa.

En diversas modalidades, la membrana de flujo tangencial se fabrica de uno o más de poliétersulfona y/o polisulfona. En diversas modalidades, la membrana de flujo tangencial tiene un peso molecular límite de menos de aproximadamente 10 kD (por ejemplo, 1, 5, 8 kD), de entre aproximadamente 10 kD y 500 kD (por ejemplo, 50, 250, 400 kD), de más de aproximadamente 500 kD (por ejemplo, 750, 1000, 5000 kD o más), de menos de aproximadamente 0,05 μm (por ejemplo, 0,01, 0,03 μm), de entre aproximadamente 0,05 μm y 0,5 μm (por ejemplo, 0,1, 0,25, 0,4 μm), y/o de más de aproximadamente 0,5 μm (por ejemplo, 1,0, 2, 5, 10, 100 μm).

En diversas modalidades, la solución de nanoplacas de plata se concentra para producir una solución con una densidad óptica mayor que aproximadamente 10 cm^{-1} , mayor que aproximadamente 50 cm^{-1} , mayor que aproximadamente 75 cm^{-1} , mayor que aproximadamente 100 cm^{-1} , y/o mayor que aproximadamente 500 cm^{-1} (por ejemplo, 100 - 1000, 100 - 2000 cm^{-1}).

En una modalidad, el disolvente de la solución concentrada se cambia con el uso de filtración de flujo tangencial. En una modalidad, la solución concentrada se procesa para eliminar los productos químicos residuales con el uso de filtración de flujo tangencial.

En diversas modalidades, una solución de nanopartículas que comprende nanopartículas de plata se recubre con un polímero con una densidad óptica mayor que 100 cm^{-1} (por ejemplo, 200, 500, 700, 1500 cm^{-1} , o más). En una modalidad, la solución de nanoplacas de plata se incuba con un sustrato. En una modalidad, el sustrato se retira de la solución de nanoplacas de plata y se seca.

Una modalidad de la presente invención proporciona procesos para obtener soluciones de nanopartículas plasmónicas, tales como, por ejemplo, nanoplacas de plata, que son adecuadas para realizar termomodulación de una región tisular diana. La termomodulación de un tejido diana se puede lograr cuando se administra una composición que comprende una pluralidad de nanopartículas plasmónicas a un sujeto en condiciones tales que una cantidad eficaz de las nanopartículas plasmónicas se localice en un dominio de la región tisular diana, y la región tisular diana se expone a una energía suministrada desde una fuente de resonancia de plasmones superficiales de excitación en una cantidad eficaz para inducir termomodulación del dominio de la región tisular diana. En diversas modalidades, los materiales descritos en la presente son útiles para llevar a cabo un calentamiento dirigido ablativo o no ablativo del tejido. Por ejemplo, en la presente se describe un método para llevar a cabo un calentamiento dirigido ablativo o no ablativo de un tejido para tratar a un sujeto mamífero que lo necesite, que comprende las etapas de (i) administrar tópicamente a una superficie de la piel del sujeto la composición de nanopartículas plasmónicas que incluyen nanoplacas de plata; (ii) proporcionar medios de penetración para redistribuir las partículas plasmónicas desde la superficie de la piel a un componente del tejido dérmico; y (iii) llevar a cabo la irradiación de la superficie de la piel con luz.

En diversas modalidades, la invención comprende composiciones que, cuando se usan con métodos apropiados de administración y excitación con una fuente de energía basada en la luz, pueden lograr un tratamiento no invasivo o mínimamente invasivo de la piel y tejidos subyacentes, u otros espacios tisulares accesibles con el uso de las nanopartículas. El uso de soluciones con densidad óptica de nanopartículas plasmónicas, tales como, por ejemplo, nanoplacas de plata, con excitación mediante láser de un ancho de pulso corto (por ejemplo, anchos de pulso de 0,1 ms a 1 s) puede crear gradientes de calor transitorios y pronunciados que dirigen selectivamente el calor ablativo o no ablativo a estructuras dentro de varias capas celulares donde se localizan las partículas, por ejemplo, la unidad pilosebácea para el tratamiento del acné y para la reducción del tamaño del poro, las capas epidérmica y dérmica específicas para el rejuvenecimiento de la piel y la remodelación de cicatrices de perfil pequeño, y el folículo piloso para la depilación permanente. El tratamiento puede incluir, pero sin limitaciones, depilación, crecimiento y rejuvenecimiento del cabello, y rejuvenecimiento o remodelación de la piel, eliminación o reducción del acné, reducción de arrugas, reducción de poros, ablación de celulitis y otros depósitos de lípidos dérmicos, eliminación de verrugas y hongos, adelgazamiento o eliminación de cicatrices, que incluyen cicatrices hipertróficas, cicatrices atróficas y queloides, pigmentación anormal (tales como manchas de vino de Oporto), eliminación de tatuajes y/o inconsistencias en la piel (por ejemplo, en textura, color, tono, elasticidad, hidratación). Otros métodos terapéuticos o preventivos incluyen, pero no se limitan al tratamiento de hiperhidrosis, anhidrosis, síndrome de Frey (sudación gustativa), síndrome de Horner y síndrome de Ross, queratosis actínica, queratosis folicular, dermatitis, vitiligo, pitiriasis, psoriasis, liquen plano, eccema, alopecia, psoriasis, tumores cutáneos malignos o no malignos.

Breve descripción de los dibujos

Otros objetos, características y ventajas de la invención serán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada tomada junto con las figuras adjuntas que muestran modalidades ilustrativas de la invención, en la cual lo siguiente es una descripción de los dibujos. Los dibujos son ejemplos y no deben usarse para limitar las modalidades. Además, la cita de modalidades que tienen las características indicadas no pretende excluir otras modalidades que tienen características adicionales u otras modalidades que incorporan diferentes combinaciones de las características indicadas. Además, las características de una modalidad (tal como en una figura) se pueden combinar con descripciones (y figuras) de otras modalidades.

La Figura 1 ilustra el espectro óptico de una solución de nanoplacas de plata obtenida mediante el uso de un método de fotoconversión. Según se obtienen, estas nanoplacas de plata, en una modalidad, tienen una densidad óptica máxima de menos de 1 cm^{-1} (por ejemplo, aproximadamente $0,8 \text{ cm}^{-1}$)

5 La Figura 2 ilustra el espectro óptico de una solución de nanoplacas de plata obtenida mediante el uso de un método de crecimiento por semillas de acuerdo con la presente invención. Según se obtienen, estas nanoplacas de plata tienen una densidad óptica máxima de menos de 3 cm^{-1} .

10 La Figura 3A es una imagen de un microscopio electrónico de transmisión de una solución de nanoplacas de plata obtenida mediante el uso de un método de fotoconversión.

La Figura 3B es una imagen de un microscopio electrónico de transmisión de una solución de nanoplacas de plata obtenida mediante el uso de un método de crecimiento por semillas de acuerdo con la presente invención.

15 La Figura 4 es el espectro óptico de nanoplacas de plata sin la adición de un agente estabilizante y una sal soluble en agua antes de la concentración de flujo tangencial y después de la concentración de flujo tangencial.

La Figura 5 es el espectro óptico normalizado de nanoplacas de plata sin la adición de un agente estabilizante y una sal soluble en agua antes de la concentración de flujo tangencial y después de la concentración.

20 La Figura 6 es el espectro óptico de acuerdo con la invención de nanoplacas de plata combinadas con alcohol polivinílico y una sal soluble en agua antes de la concentración y después de la concentración.

25 La Figura 7 es el espectro óptico normalizado de acuerdo con la invención de nanoplacas de plata combinadas con alcohol polivinílico y una sal soluble en agua antes de la concentración y después de la concentración.

La Figura 8 ilustra un espectro de extinción óptica de soluciones de nanoplacas de alta densidad óptica procesadas mediante el uso de los métodos descritos en la invención.

30 La Figura 9 ilustra las etapas para la producción de nanoplacas de plata al obtener las nanoplacas de plata, añadir agentes estabilizantes, concentrar las nanoplacas y opcionalmente recubrir las nanoplacas con sílice.

Descripción detallada de la modalidad preferida

35 La presente invención comprende procesos para obtener soluciones de nanopartículas plasmónicas que incluyen nanoplacas de plata que son adecuadas para llevar a cabo una termomodulación de una región tisular diana. Por ejemplo, la termomodulación de un tejido diana puede lograrse cuando se administra una composición que comprende una pluralidad de nanopartículas plasmónicas a un sujeto en condiciones tales que una cantidad eficaz de las nanopartículas plasmónicas se localice en un dominio de la región tisular diana. La región tisular diana se expone a la energía suministrada desde una fuente de resonancia de plasmones superficiales de excitación. La energía se suministra en una cantidad eficaz para inducir termomodulación del dominio de la región tisular diana.

45 La densidad óptica (OD), que se utiliza en la presente invención como sinónimo de absorbancia, se define como la relación logarítmica de la radiación incidente sobre un material con la radiación transmitida a través del material ($OD = -\log_{10}(I_t/I_0)$ donde I_t es la intensidad de la luz transmitida e I_0 es la intensidad de la luz incidente). Para las soluciones, la densidad óptica es una función de la longitud de la trayectoria a través de la muestra líquida y se expresa en unidades de cm^{-1} . En algunos casos, la densidad óptica se expresa sin la unidad cm^{-1} , tal como en los casos en que se utiliza una longitud de trayectoria estándar de 1 cm. En algunos métodos tradicionales de obtención de nanoplacas de plata, la densidad óptica máxima de las nanoplacas de plata en soluciones así sintetizadas sin ningún procesamiento adicional es típicamente menor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $0,1 - 9,9 \text{ cm}^{-1}$, $1 - 9 \text{ cm}^{-1}$, $3 - 7 \text{ cm}^{-1}$, $1 - 5 \text{ cm}^{-1}$, y/o $5 - 10 \text{ cm}^{-1}$). Sin embargo, de acuerdo con la presente invención, las nanoplacas de plata pueden producirse con mayores densidades ópticas. Generalmente, las densidades ópticas de las soluciones que contienen partículas plasmónicas que incluyen nanoplacas de plata son las más eficaces con una densidad óptica que es mayor que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $11 - 5000 \text{ cm}^{-1}$, $15 - 2000 \text{ cm}^{-1}$, $20 - 1000 \text{ cm}^{-1}$, $80 - 150 \text{ cm}^{-1}$, $90 - 110 \text{ cm}^{-1}$, $900 - 1100 \text{ cm}^{-1}$, 100 cm^{-14} , 1000 cm^{-1} o más) y se formulan en un portador farmacéutico o cosmético y son estables durante días, meses, semanas o años sin alteraciones en la forma y/o las propiedades de las partículas. En una modalidad, las densidades ópticas de las soluciones que contienen partículas plasmónicas que incluyen nanoplacas de plata son mayores que 10 cm^{-1} (por ejemplo, $11 - 5000 \text{ cm}^{-1}$, $15 - 2000 \text{ cm}^{-1}$, $20 - 1000 \text{ cm}^{-1}$, $80 - 150 \text{ cm}^{-1}$, $90 - 110 \text{ cm}^{-1}$, $900 - 1100 \text{ cm}^{-1}$, 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más) y se formulan en un portador farmacéutico o cosmético y son estables durante días, meses, semanas o años sin alteraciones en la forma y/o las propiedades de las partículas. En la presente se describen portadores y composiciones adecuadas para la administración tópica a la piel de un sujeto mamífero, de manera tal que las nanopartículas plasmónicas estén presentes en una cantidad eficaz para la termomodulación selectiva de un componente de la piel.

65 En la presente se describen formulaciones de nanopartículas que pueden formularse para su aplicación mediante un aplicador de esponja, aplicador de tela, contacto directo con la mano o una mano enguantada, atomización, aerosol, succión por vacío, flujo de aire a alta presión o flujo de líquido a alta presión, rodillo, cepillo, superficies planas,

superficies semiplanares, cera, ultrasonidos y otras fuerzas sónicas, vibraciones mecánicas, manipulación del tallo del pelo (que incluye tracción, masaje), fuerza física, manipulación térmica y/u otros tratamientos. Dichos tratamientos con formulaciones de nanopartículas se realizan solos, en combinación, secuencialmente o de manera repetida de 1 a 24 veces, o más. En la presente se describen nanopartículas plasmónicas capaces de localizar selectivamente un primer componente de la piel, donde el masaje físico o la presión, el ultrasonido o el calor aumentan la localización selectiva de las nanopartículas en este primer componente. Además, las nanopartículas pueden eliminarse selectivamente de los componentes de la piel distintos del primer componente, dicha eliminación puede realizarse con acetona, alcohol, agua, aire, dermoabrasión de la piel, dermoabrasión química, depilación con cera o reducción del compuesto plasmónico. Se describen adicionalmente, nanopartículas que tienen una capa de recubrimiento para aumentar la solubilidad de las nanopartículas en el portador y/o reducir la "pegajosidad" y la acumulación en áreas que no son de interés. Dentro de esta descripción, se puede modificar por lo menos una porción de una superficie exterior de la nanopartícula, tal como para incluir una capa de un polímero, monómero polar, monómero no polar, compuesto biológico, un metal (por ejemplo, una película metálica delgada, un compuesto metálico, óxido metálico, o sal metálica), un dieléctrico o un semiconductor. En una modalidad, la modificación de la superficie exterior es polar, no polar, cargada, iónica, básica, ácida, reactiva, hidrófoba, hidrófila, agonista y/o antagonista. También dentro de la descripción, al menos una dimensión de al menos una nanopartícula dentro de una solución de nanopartículas plasmónicas puede estar por debajo de 50 - 100 nm (por ejemplo, 1, 5, 10, 25, 40, 60, 75, 90 nm) y la superficie de la nanopartícula puede recubrirse con una matriz (por ejemplo, sílice) de un grosor de 10 - 100 nm o más (por ejemplo, 20, 50, 75, 150, 200, 500 nm) para aumentar esa dimensión o partícula a 50 - 100 nm o más (por ejemplo, 75, 80, 110, 140, 200, 800 nm). Este aumento en el tamaño de la dimensión puede aumentar el suministro de todas las nanopartículas a una región diana (por ejemplo, folículo piloso, poro, piel, etc.) y limitar el suministro a la región que no es de interés (por ejemplo la dermis).

Los materiales descritos en la presente pueden ser útiles para llevar a cabo el calentamiento dirigido ablativo o no ablativo del tejido. Por ejemplo, en un método para llevar a cabo el calentamiento dirigido ablativo o no ablativo de un tejido para tratar un sujeto mamífero que lo necesite, el método comprende las etapas de (i) administrar tópicamente a una superficie de la piel del sujeto la composición de nanopartículas plasmónicas que incluyen nanoplacas de plata; (ii) proporcionar medios de penetración para redistribuir las partículas plasmónicas de la superficie de la piel a un componente del tejido dérmico; y (iii) llevar a cabo la irradiación de la superficie de la piel con luz. Adicionalmente se describe un método en donde la fuente de luz comprende excitación de mercurio, xenón, deuterio o un haluro metálico, fosforescencia, incandescencia, luminiscencia, diodo emisor de luz o luz solar. Se describe además un método en donde los medios de penetración comprenden ultrasonido de alta frecuencia, ultrasonido de baja frecuencia, masaje, iontoforesis, flujo de aire a alta presión, flujo de líquido a alta presión, vacío, pretratamiento con fototermólisis fraccionada o dermoabrasión, o una combinación de estos. Se describe adicionalmente un método en donde la irradiación comprende una luz que tiene una longitud de onda de la luz entre aproximadamente 200 nm y aproximadamente 10 000 nm (por ejemplo, 300 - 9000, 700 - 1300, 800 - 1200, 800 - 1300, 900 - 1100, 550 - 1100, 810 - 830, 1000 - 1100 nm), una fluencia de aproximadamente 1 a aproximadamente 100 Joules/cm² (por ejemplo, 5 - 20, 40 - 70, 10 - 90), un ancho de pulso de aproximadamente 1 femtosegundo a aproximadamente 1 segundo, y una frecuencia de repetición de aproximadamente 1 Hz a aproximadamente 1 THz (por ejemplo, 1 - 10, 10 - 100, 100 - 1000, 1000 - 10 000, 10 000 - 100 000 Hz o más).

En la presente se describen composiciones que cuando se usan con métodos apropiados de administración y excitación con una fuente de energía basada en luz pueden lograr un tratamiento no invasivo y mínimamente invasivo de la piel y los tejidos subyacentes, u otros espacios tisulares accesibles con el uso de nanopartículas. El uso de soluciones con densidad óptica de nanopartículas plasmónicas, tales como, por ejemplo, nanoplacas de plata, con excitación mediante láser de un ancho de pulso corto (por ejemplo, anchos de pulso de 0,1 ms a 1 s) puede crear gradientes de calor transitorios y pronunciados que dirigen selectivamente el calor ablativo o no ablativo a estructuras dentro de varias capas celulares donde se localizan las partículas, por ejemplo, la unidad pilosebácea para el tratamiento del acné y para la reducción del tamaño del poro, las capas epidérmica y dérmica específicas para el rejuvenecimiento de la piel y la remodelación de cicatrices de perfil pequeño, y el folículo piloso para la depilación permanente. El tratamiento puede incluir, pero sin limitaciones, depilación, crecimiento y rejuvenecimiento del cabello, y rejuvenecimiento o remodelación de la piel, eliminación o reducción del acné, reducción de arrugas, reducción de poros, ablación de celulitis y otros depósitos de lípidos dérmicos, eliminación de verrugas y hongos, adelgazamiento o eliminación de cicatrices, que incluyen cicatrices hipertróficas, cicatrices atróficas y queloides, pigmentación anormal (tales como manchas de vino de Oporto), eliminación de tatuajes y/o inconsistencias en la piel (por ejemplo, en textura, color, tono, elasticidad, hidratación). Otros métodos terapéuticos o preventivos incluyen, pero no se limitan al tratamiento de hiperhidrosis, anhidrosis, síndrome de Frey (sudación gustativa), síndrome de Horner y síndrome de Ross, queratosis actínica, queratosis folicular, dermatitis, vitiligo, pitiriasis, psoriasis, liquen plano, eccema, alopecia, psoriasis, tumores cutáneos malignos o no malignos.

Descripción física de las nanoplacas de plata

En la presente se describen nanoplacas, tales como nanoplacas de plata, que se caracterizan por longitudes a lo largo de los tres ejes principales en donde: la longitud axial de dos de los ejes principales es al menos dos veces mayor que la longitud axial del eje principal más corto y la longitud del eje principal más corto es menor que aproximadamente 500 nm (por ejemplo, 450, 400, 350, 300, 250, 100, 150, 50, 30, 20, 10 nm). La "longitud del borde" de la nanoplaca se

define como el promedio de la longitud de los dos ejes principales más largos. El "grosor" de la nanoplaca se define como el eje principal más corto.

La relación entre la longitud del borde y el grosor se denomina "relación de aspecto". En la presente invención, la relación de aspecto promedio de las nanoplacas de plata puede ser mayor que 1,5, 2, 3, 4, 5, 7, 10, 20, 30 o 50 y cualquier intervalo entre ellos. En la presente invención, la relación de aspecto promedio de las nanoplacas de plata puede estar entre 1,5 y 25, 2 y 25, 1,5 y 50, 2 y 50, 3 y 25, y/o 3 y 50.

En la presente invención, una nanoplaca puede tener longitudes del borde menores que 500 nm, 250 nm, 200 nm, 150 nm, 100 nm, 80 nm, 60 nm o 50 nm. En la presente invención, la nanoplaca puede tener longitudes del borde mayores que 5 nm, 10 nm, 20 nm, 30 nm, 50 nm o 100 nm. En diversas modalidades la longitud del borde es de 30 nm a 100 nm, de 20 nm a 150 nm, de 10 nm a 200 nm, de 10 nm a 300 nm. En la presente invención, la nanoplaca puede tener un grosor que sea menor que 500 nm, 300 nm, 200 nm, 100 nm, 80 nm, 60 nm, 50 nm, 40 nm, 30 nm, 20 nm, y/o 10 nm y cualquier intervalo entre ellos. En la presente invención, el grosor de la nanoplaca puede ser de 5 nm a 20 nm, 5 nm a 30 nm, 10 nm a 30 nm, 10 nm a 50 nm, 10 nm a 100 nm.

Las nanoplacas de plata descritas en la presente pueden tener una variedad de formas diferentes de la sección transversal que incluyen (pero sin limitaciones) circular, triangular o formas que tengan cualquier cantidad de bordes discretos. Por ejemplo, las nanoplacas pueden tener formas circulares, ovales, cuadradas, rectangulares, en varillas, estrellas, tubos, pirámides, prismas, triángulos, ramas o pueden estar formadas por una superficie plana. Por ejemplo, las nanoplacas pueden tener menos de 20, 15, 10, 8, 6, 5, o 4 bordes, y/o cualquier cantidad entre 20 y 1. Las nanoplacas descritas en la presente pueden tener entre 1 y 20, 15, 10, 8, 6, 5, 4 o 3 bordes. Por ejemplo, las nanoplacas pueden tener más de 2, 3, 4 o 5 bordes. Por ejemplo, las nanoplacas de plata pueden tener esquinas puntiagudas o las esquinas pueden ser redondeadas. En algunas de las nanoplacas de plata descritas en la presente, existe una variedad de formas diferentes de la sección transversal dentro de la misma muestra. En la invención, las soluciones de nanoplacas de plata más del 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 40 %, 50 %, 60 %, 70 %, 80 % o 90 % de la cantidad de partículas en solución son nanoplacas de plata y las otras partículas tienen formas diferentes que incluyen, pero sin limitaciones, formas esféricas, cúbicas e irregulares. En diversas modalidades, una solución de nanoplacas de plata tiene un porcentaje de nanoplacas de plata, con otras partículas en la solución que tienen formas diferentes, que incluyen, pero sin limitaciones, formas esféricas, cúbicas y/o irregulares. En diversas modalidades, una solución de nanoplacas de plata tiene de 5 % a 100 %, 10 % a 50 %, 50 % a 100 %, 30 % a 60 %, 60 % a 100 %, 40 % a 70 %, 70 % a 100 %, 50 % a 80 %, 80 % a 100 %, 60 % a 90 % y/o 90 % a 100 % de la cantidad de partículas en solución son nanoplacas de plata donde las otras partículas tienen formas diferentes que incluyen pero sin limitaciones, formas esféricas, cúbicas y/o irregulares. Los métodos reivindicados pueden aumentar la estabilidad de las nanoplacas de plata para facilitar un aumento de la densidad óptica a la vez que se conserva al menos el 50 %, 60 %, 70 %, 80 %, 90 %, 95 %, 98 % o más de la forma de las nanoplacas de plata mientras se somete a un proceso de concentración. Se describen además métodos que pueden mejorar la estabilidad de las nanoplacas de plata para facilitar el aumento de la densidad óptica a la vez que el cambio de la forma de la nanoplaca a otra forma (por ejemplo, esférica, cúbica y/o irregular) es menos del 50 %, 40 %, 30 %, 25 %, 20 %, 10 %, 5 %, 3 %, 2 %, 1 % de las nanoplacas de plata mientras se someten a un proceso de concentración. En la presente se describen nanoplacas que pueden tener uno, dos o más lados planos. Se describen además nanoplacas que son piramidales.

Las nanoplacas de plata tienen ventajas evidentes sobre otras formas y composiciones de nanopartículas plasmónicas. Por ejemplo, las nanoplacas de plata tienen ventajas sobre las formas y composiciones de nanopartículas plasmónicas que incluyen nanocubiertas de oro y nanocilindros de oro debido al potencial de menores costes de producción (menos residuos de reacción y menores costes de materiales). Además, la densidad óptica (OD) por peso de metal es mayor para las nanoplacas de plata con respecto a los nanocilindros de oro cuando se orientan al azar en solución y se irradian con luz no polarizada porque la superficie plana de una nanoplaca resuena con ambas polarizaciones de la luz incidente. Además, la absorbancia de las nanoplacas de plata es mayor que la de nanocubiertas de oro para el mismo peso de metal ya que una mayor fracción de luz es absorbida frente a la dispersada con una arquitectura de nanoplaca con respecto a una nanocubierta. Para muchas aplicaciones, estos beneficios en el coste y la absorbancia sólo pueden lograrse si las nanoplacas se estabilizan a alta concentración y durante largos períodos de tiempo.

Obtención de nanoplacas de plata

Las técnicas modernas de síntesis de nanopartículas han permitido el desarrollo de materiales con propiedades ópticas únicas para una amplia variedad de aplicaciones, que incluyen aplicaciones diagnósticas, terapéuticas y de oscurecimiento. Las nanoplacas de plata, obtenidas por los métodos tradicionales actuales, que incluyen los métodos de fotoconversión, fotoconversión controlada por el pH, crecimiento térmico y/o crecimiento mediados por semillas, tienen típicamente densidades ópticas que están en el intervalo de 0,1 a 10 cm⁻¹ (por ejemplo, 0,1 - 9,9 cm⁻¹, 1 - 9 cm⁻¹, 3 - 7 cm⁻¹, 1 - 5 cm⁻¹, y/o 5 - 10 cm⁻¹). Varias tecnologías buscan soluciones de nanoplacas de plata de mayor densidad óptica. La presente invención describe un método novedoso y no obvio para concentrar las nanoplacas de plata y generar soluciones de nanoplacas de plata de mayor densidad óptica. Por ejemplo, los métodos pueden aumentar la densidad óptica de las soluciones de nanoplacas de plata a más de 10 cm⁻¹, 20 cm⁻¹, 30 cm⁻¹, 50 cm⁻¹, 80 cm⁻¹, 100 cm⁻¹, 150 cm⁻¹, 200 cm⁻¹, 300 cm⁻¹, 400 cm⁻¹, 500 cm⁻¹, 600 cm⁻¹, 700 cm⁻¹, 800 cm⁻¹, 900 cm⁻¹, y/o 1000 cm⁻¹, o más.

Las nanoplacas de plata se pueden obtener mediante fotoconversión (Jin et al., 2001; Jin et al. 2003), fotoconversión controlada por el pH (Xue 2007), crecimiento térmico (Hao et al., 2004; Hao 2002; He 2008; Metraux 2005), crecimiento con plantilla (Hao et al., 2004; Hao 2002), crecimiento mediado por semillas (Aherne 2008; Chen; Carroll 2003; Chen; Carroll 2002, 2004; Chen et al. 2002; He 2008; Le Guevel 2009; Xiong et al. 2007) o métodos alternativos. Los métodos alternativos incluyen métodos en los que las nanoplacas de plata se forman a partir de una solución que comprende uno o más agentes estabilizantes y una fuente de plata, y en donde se utilizan agentes químicos, agentes biológicos, mezclado, radiación electromagnética y/o calor para reducir la fuente de plata.

En la Figura 1 se muestra un espectro óptico de nanoplacas de plata obtenidas con el uso de un método de fotoconversión. La longitud de onda máxima de los espectros ópticos (100) está a una longitud de onda de 775 nm con una densidad óptica de $0,74 \text{ cm}^{-1}$. Los espectros ópticos de las nanoplacas de plata obtenidas con el uso de una modalidad de un método de crecimiento mediado por semillas se muestran en la Figura 2. La longitud de onda máxima de los espectros ópticos (200) está a una longitud de onda de 930 nm con una densidad óptica de $2,58 \text{ cm}^{-1}$. Una imagen de un microscopio electrónico de transmisión de nanoplacas de plata obtenidas mediante un método de fotoconversión se muestra en la Figura 3A. En la Figura 3B se muestra una imagen de un microscopio electrónico de transmisión de nanoplacas de plata obtenidas con el uso de un método de crecimiento mediado por semillas.

En una modalidad, cuando las nanoplacas así obtenidas se concentran con el uso de filtración de flujo tangencial, la forma de muchas de las nanoplacas puede cambiar a nanoesferas, lo que reduce la eficacia de la formulación, como se evidencia por un aumento de la altura máxima en $\sim 400 \text{ nm}$, que es la resonancia óptica máxima de las nanopartículas de plata esféricas. La Figura 4 muestra la densidad óptica de una solución de las nanoplacas en ausencia de un agente de estabilización de la concentración antes (400) y después (410) de la concentración. La resonancia óptica máxima que corresponde a la resonancia plasmónica de las nanoplacas cambia de 815 nm (420) a 745 nm (430) lo que demuestra que la longitud promedio del borde de las nanoplacas se reduce.

La Figura 5 muestra un gráfico normalizado de los espectros de nanoplacas mostrados en la Figura 4. Para esta solución de nanoplacas, la intensidad del máximo en el intervalo de 700 nm - 850 nm se correlaciona con la cantidad de nanoplacas en la solución. La intensidad del máximo en el intervalo de 400 nm se correlaciona con la cantidad de partículas esféricas en solución. Antes de la concentración, la relación entre la mayor longitud de onda máxima (520) y la menor longitud de onda máxima (540) es 3. Después de la concentración, la relación entre la mayor longitud de onda máxima (530) y la menor longitud de onda máxima (550) es 0,8. Esta relación cambiante demuestra que las nanoplacas de plata están cambiando de forma y que la cantidad de nanoplacas en solución se reduce.

En una modalidad, puede estabilizarse una solución de nanoplacas. La Figura 6 muestra la densidad óptica de una modalidad de una solución de nanoplacas que se han estabilizado mediante alcohol polivinílico en una solución de borato (por ejemplo, borato de sodio, tetraborato de potasio, etc.). La longitud de onda máxima del máximo de nanoplacas es la misma para las soluciones no concentrada (620) y concentrada (630), lo que indica que la longitud del borde de las nanoplacas es la misma antes de la concentración (600) y después de la concentración (610). La Figura 7 muestra el espectro normalizado que demuestra que la forma espectral del máximo no cambia antes de la concentración (700) y después de la concentración (710), lo que indica de este modo que en una modalidad, un recubrimiento superficial es suficiente para evitar el cambio de la forma de las nanopartículas. Más del 10 %, más del 20 %, más del 30 % o más del 50 % de las nanoplacas de plata pueden cambiar de forma sin una protección superficial. En otras modalidades menos del 20 %, menos del 10 % o menos del 5 % de las nanoplacas de plata experimentan un cambio de forma si las nanoplacas se recubren con un recubrimiento superficial protector. En una modalidad, un espectro de una solución de nanoplacas concentrada para tener una densidad óptica máxima de $\sim 900 \text{ cm}^{-1}$ se muestra en la Figura 8.

En una modalidad, las nanoplacas de plata se forman en un proceso de múltiples etapas. En una modalidad, las etapas para concentrar nanoplacas se muestran en la Figura 9 y comprenden obtener las nanoplacas de plata (900), añadir agentes estabilizantes (910), concentrar las nanoplacas (920) y opcionalmente recubrir las nanoplacas con sílice (930). En diversas modalidades, las etapas pueden realizarse en cualquier orden. En una modalidad, una primera etapa forma semillas de plata a partir de una solución acuosa que comprende un agente reductor, un agente estabilizante, un polímero soluble en agua y una sal de plata. El agente reductor, el agente estabilizante y el polímero soluble en agua pueden mezclarse antes de la adición de una fuente de plata. En la invención, el agente reductor utilizado en la etapa de formación de semillas de plata es borohidruro de sodio. En diversas modalidades, el agente reductor puede estar presente a una concentración de al menos 0,1 mM, 1 mM o 3 mM. En diversas modalidades, el agente reductor puede estar presente en una concentración de 0,1 mM a 1 mM, 0,3 mM a 3 mM, 0,5 mM a 2 mM, 0,1 mM a 2 mM, 0,1 mM a 10 mM.

El agente estabilizante puede ser una sal, un polímero o una biomolécula. En la invención, el agente estabilizante es citrato trisódico u otro derivado de citrato.

El polímero soluble en agua puede ser un polímero polianiónico que incluye, pero sin limitaciones, polímeros derivatizados con sulfonato, derivados de sulfonato de poliestireno tal como una sal inorgánica de sulfonato de poliestireno o una sal monovalente de sulfonato de poliestireno. En la invención, el polímero soluble en agua es poli (sulfonato sódico de estireno) (PSSS). En una modalidad, el PSSS tiene un peso molecular entre aproximadamente 3

kDa y aproximadamente 1000 kDa. En diversas modalidades, el PSSS tiene un peso molecular de 3 kDa a 10 kDa, de 5 kDa a 50 kDa, de 10 kDa a 100 kDa, de 30 kDa a 300 kDa, de 50 kDa a 500 kDa, de 100 kDa a 1000 kDa, de 300 kDa a 100 kDa, 500 kDa, a 1000 kDa.

5 La sal de plata puede ser cualquier sal de plata soluble en agua que incluye pero sin limitaciones acetato de plata, perclorato de plata, nitrato de plata, trifluoroacetato de plata o triflato de plata. En la invención, la sal de plata es nitrato de plata.

10 En una modalidad, una etapa para la formulación de nanoplacas de plata incluye hacer crecer las semillas hasta nanoplacas de plata en una solución acuosa que comprende semillas de plata, un agente reductor ácido y una sal de plata. En la invención, el agente reductor ácido es ácido ascórbico. La sal de plata para la etapa donde las semillas se hacen crecer hasta nanoplacas de plata puede ser cualquier sal de plata soluble en agua que incluye acetato de plata, perclorato de plata, nitrato de plata, trifluoroacetato de plata, triflato de plata o combinaciones de estas. En la invención, la sal de plata es nitrato de plata.

15 Dentro de esta descripción, las nanoplacas de plata se pueden agitar a una velocidad de flujo de corte entre 1 s^{-1} y $100\,000 \text{ s}^{-1}$ (por ejemplo, al menos 10, 50, 100, 200, 300, 400, 500, 1000, 2000, 5000, 10 000, 20 000, 50 000, 75 000, $90\,000 \text{ s}^{-1}$). También dentro de esta descripción, las nanoplacas de plata se pueden agitar a una velocidad de flujo de corte de entre 10 s^{-1} y 100 s^{-1} , 50 s^{-1} y 500 s^{-1} , 100 s^{-1} y 300 s^{-1} , 200 s^{-1} y 500 s^{-1} , 100 s^{-1} y 400 s^{-1} , 500 s^{-1} y 1000 s^{-1} , 1000 s^{-1} y $10\,000 \text{ s}^{-1}$, 2000 s^{-1} y 5000 s^{-1} , 1000 s^{-1} y 2000 s^{-1} , 5000 s^{-1} y/o $10\,000 \text{ s}^{-1}$.

Recubrimiento de nanoplacas de plata

25 En una modalidad, las nanoplacas de plata tienen moléculas que están adsorbidas o unidas de cualquier otra manera a la superficie de la partícula. Las moléculas en la superficie son los reactivos o subproductos reactivos de la síntesis. Un objeto de esta invención es intercambiar parcial o totalmente las moléculas que se unen a la superficie de las nanoplacas de plata con otras moléculas que protegen más completamente a las partículas de un cambio de forma durante la concentración. Otro objeto de la invención es usar un agente estabilizante durante la obtención que genere formas de placa y además estabilice las placas durante la concentración posterior.

30 Los agentes estabilizantes descritos en la presente invención incluyen agentes químicos o biológicos que se adsorben físicamente (por ejemplo, se absorben por fuerzas de unión no moleculares) a la superficie, se unen molecularmente a la superficie a través de interacciones específicas (por ejemplo, tiol o amina), o encapsulan la superficie (por ejemplo un óxido metálico o envoltura de óxido metaloide). Los agentes químicos específicos descritos en la presente incluyen polímeros, tales como polisulfonatos. El polímero estabilizante descrito en la presente puede derivatizarse con sulfonatos o polímeros vinílicos, carbohidratos, óxidos de etileno, fenoles y carbohidratos. Los polímeros de la invención incluyen sulfonato sódico de poliestireno, alcohol polivinílico (PVA), polivinilpirrolidona (PVP) y polietilenglicol (PEG) que incluye moléculas de PEG que contienen uno o más grupos químicos (por ejemplo amina, tiol, acrilato, alquino, maleimida, silano, azida, hidroxilo, lípido, disulfuro, molécula fluorescente o motivos de biomoléculas). Otras moléculas descritas en la presente incluyen proteínas, péptidos, oligonucleótidos, biotina, alcanotioles, ácido lipoico y dihidrolipoico y derivados de estos ácidos, albúmina de suero bovino, estreptavidina, neutravidina, aglutinina de germen de trigo, oligonucleótidos y péptidos naturales y sintéticos, que incluyen oligonucleótidos sintéticos que tienen una o más funcionalidades químicas (por ejemplo, amina, tiol, ditiol, fosforamida acrílica, azida, digoxigenina, alquinos o motivos de biomoléculas). Los agentes químicos encapsulantes específicos de la invención incluyen los recubrimientos de óxidos metálicos SiO_2 y TiO_2 . Los agentes estabilizantes se pueden añadir antes de la formación de nanoplacas de plata, durante la formación de nanoplacas de plata, o después de la formación de nanoplacas de plata. Un agente químico adicional descrito en la presente es goma arábiga. Dentro de esta descripción, el agente estabilizante puede modificar el pH de la solución.

50 Soluciones de portadores

Las nanoplacas de plata descritas en la presente invención pueden obtenerse en soluciones acuosas. Alternativamente, pueden obtenerse en otras soluciones que pueden incluir etanol, isopropanol, o disolventes orgánicos tales como heptano, tolueno o butanol.

55 En esta descripción, se puede añadir un ácido, una base o un agente tampón para cambiar el pH de la solución antes, durante o después de la adición de un estabilizante. Por ejemplo, se añade un tampón, que contiene típicamente una sal soluble en agua. En la invención, la sal soluble en agua comprende borato. En una modalidad, la sal soluble en agua comprende borato de sodio. En una modalidad, las nanoplacas se suspenden en un tampón de borato de sodio. En esta descripción, el pH de la solución después de la adición del agente modificador del pH puede ser mayor que pH 6, pH 7, pH 8, pH 9 o pH 10. Por ejemplo, el pH de la solución después de la adición del agente modificador del pH puede ser de pH 6 a pH 8, pH 6,0 a pH 9, pH 7 a pH 10, pH 7 a pH 11, pH 8 a pH 10, pH 8 a pH 11, o pH 7 a pH 12.

65 La combinación de un recubrimiento de nanoplacas y una sal soluble en agua presente en un tampón puede proporcionar estabilización a la formulación de nanoplacas. Por ejemplo, uno de los componentes de la sal puede interactuar con el recubrimiento de la nanoplaca o el agente estabilizante para reticular el recubrimiento y aumentar la

estabilidad del recubrimiento. Dicha reticulación puede incluir enlaces no covalentes (por ejemplo, enlaces iónicos, interacciones hidrófobas, enlaces de hidrógeno y fuerzas de van der Waals que incluyen atracciones de dispersión, interacciones dipolo-dipolo y dipolo-dipolo inducido) y/o enlaces covalentes entre la superficie de la nanopláca, las sales solubles en agua, y/o los materiales de recubrimiento/agentes estabilizantes. La presencia de la sal soluble en agua presente en un tampón puede cambiar la afinidad de unión de un agente estabilizante o material de recubrimiento con la superficie de la nanopláca, por ejemplo, mediante la modificación del potencial zeta y/o las cargas en la superficie de la nanopláca. Alternativamente, la sal soluble en agua presente en un tampón cambia la afinidad de unión de un agente estabilizante o material de recubrimiento consigo mismo a través de una unión covalente o no covalente. Por ejemplo, la presencia de los intermediarios de sales solubles en agua cambia la unión de un agente estabilizante a la superficie de una partícula al absorberse físicamente a la superficie de la partícula en asociación con el agente estabilizante. En un ejemplo adicional, los intermediarios de sales solubles en agua cambian la unión del polímero consigo mismo al asociarse con unidades del agente estabilizante o los materiales de recubrimiento y disminuir la energía libre necesaria para que los materiales de recubrimiento se ordenen sobre una superficie de la nanopláca, o alrededor de esta. Por ejemplo, el recubrimiento de nanoplacas es un polímero y la reticulación produce un gel viscoelástico que rodea toda o una porción de la nanopláca. En otro ejemplo, el agente estabilizante se mezcla con un tampón que contiene una sal soluble en agua, y tanto el agente estabilizante como un componente de la sal soluble en agua se unen a la superficie de la nanopláca. En la invención, un polímero basado en polivinilo tal como alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona se mezcla con una sal de borato tal como borato de sodio. El alcohol polivinílico y el borato pueden formar complejos para formar geles mediante enlaces de hidrógeno (Schultz 1969). En una modalidad, la Figura 6 y la Figura 7 muestran el efecto de estabilizar nanoplacas de plata con alcohol polivinílico y borato de sodio antes de la concentración para preservar la forma de las nanoplacas.

Estabilización de la superficie

Los agentes estabilizantes pueden ser formulaciones sólidas o líquidas que se añaden a la solución de nanoplacas de plata descritas en la presente. Los agentes estabilizantes tienen una afinidad por la superficie de las nanoplacas de plata y son capaces de asociarse con la superficie de las placas en amplios intervalos de concentraciones relativas. Por ejemplo, las moléculas unidas a las nanoplacas de plata pueden ser desplazadas por un agente estabilizante. Alternativamente, un agente estabilizante, tal como un polímero, puede unirse covalentemente a un átomo de plata presente en la superficie de la nanopláca. El recubrimiento de polímero puede extenderse sobre la totalidad o una porción de la superficie exterior de una nanopláca de plata. Por ejemplo, al menos el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 50 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,9 % o más del 99,9 % de la superficie exterior de una nanopláca de plata está recubierta con un tipo de polímero o una pluralidad de tipos de polímeros diferentes. En la invención, la especie estabilizante se añade después de la síntesis de las nanoplacas de plata. Por lo tanto, se proporcionan composiciones que contienen nanoplacas de plata recubiertas con polímero, y soluciones que contienen estas composiciones con una densidad óptica mayor que 10 cm^{-1} ; estas soluciones pueden lograrse al concentrar o purificar nanoplacas de plata recubiertas con polímero presentes en una solución más diluida. En esta descripción, los estabilizantes se pueden añadir a la solución de nanoplacas de plata así obtenida. Alternativamente, la solución de nanoplacas se lava, o los reactivos residuales se eliminan de cualquier otra manera. Por ejemplo, la solución de suspensión se puede intercambiar una o más veces con una o más soluciones, por ejemplo, para lavar las nanoplacas o para alterar el pH de la solución, antes de añadir los agentes estabilizantes. Se describen, además, estuches que contienen, en uno o más recipientes, nanoplacas en una solución con una densidad óptica mayor que 10 cm^{-1} y una solución que contiene óxido metálico o que contiene un precursor de óxido metálico adecuado para recubrir las nanoplacas con una cubierta (o recubrimiento) del óxido metálico. Preferentemente, los recipientes se proporcionan con instrucciones para su uso. Los estuches pueden contener nanoplacas con un recubrimiento que contiene un polímero de polivinilo. El polímero de polivinilo puede contener borato. Las nanoplacas que tienen un recubrimiento estabilizante se caracterizan como se proporciona en la presente o como se conoce de cualquier otra manera en la técnica, tal como mediante analizadores de partículas o detectores de emisión tal como RMN, espectroscopia de la transformada de Fourier, espectrometría de masas o ensayos similares.

Una vez que se añade el agente estabilizante, la mezcla del estabilizante y las nanoplacas de plata pueden someterse a una serie de procesos diferentes que incluyen calentamiento, ebullición, ebullición a reflujo, evaporación rotativa, vacío, agitación, agitación con barras de agitación magnéticas, agitación con mezcladores generales, agitación con homogeneizadores, agitación, microfluidización, refrigeración y congelación.

Lavado y concentración

Una vez completada la etapa de estabilización, las nanoplacas de plata pueden lavarse para eliminar los reactivos residuales o para intercambiar la solución con otra solución. El intercambio de solución se puede llevar a cabo con el uso de diálisis, centrifugación, filtración, o filtración de flujo tangencial (conocida además como filtración de flujo cruzado). Por ejemplo, el número de volúmenes de lavado intercambiados dentro de la muestra es cero, 1, 2, 3, 4, 5, 1 y 5, 5 a 10, 10 a 20, o más de 20 volúmenes de lavado, de manera inclusiva.

Las soluciones de nanopartículas con densidades ópticas mayores que 10 cm^{-1} (por ejemplo, 11 - 5000 cm^{-1} , 15 - 2000 cm^{-1} , 20 - 1000 cm^{-1} , 80 - 150 cm^{-1} , 90 - 110 cm^{-1} , 900 - 1100 cm^{-1} , 100 cm^{-1} , 1000 cm^{-1} o más) pueden obtenerse mediante centrifugación, evaporación, filtración, diálisis o filtración de flujo tangencial. Una modalidad de esta invención

utiliza la filtración de flujo tangencial como el proceso de concentración de la solución de nanoplacas de plata. La membrana de filtro utilizada puede estar formada a partir de una variedad de materiales. Por ejemplo, los materiales específicos de las membranas de filtro de interés pueden incluir ésteres de celulosa, polisulfona y polietersulfona. En diversas modalidades, la membrana de filtro utilizada puede tener poros con un peso molecular límite de menos de aproximadamente 10 kD, entre 10 kD a 500 kD, o más de aproximadamente 500 kD, y/o tamaños de poro de menos de aproximadamente 0,05 μm , entre 0,05 μm y 0,5 μm , o mayor que aproximadamente 0,5 μm . En diversas modalidades, la membrana de filtro utilizada puede tener poros con un peso molecular límite entre 10 kD, a 100 kD, 10 kD a 500 kD, 20 kD a 500 kD, 20 kD a 250 kD y/o tamaños de poro entre 0,02 μm y 0,1 μm , 0,05 μm y 0,2 μm , 0,05 μm y 0,5 μm , 0,10 μm y 0,2 μm , 0,1 μm y 0,5 μm . También se puede utilizar una filtración de flujo tangencial para cambiar el disolvente en el que se dispersan las nanoplacas de plata. En diversas modalidades, los disolventes específicos de interés incluyen agua y alcoholes (por ejemplo t-butanol, etanol y alcohol isopropílico), así como otros disolventes polares o no polares. Además, la filtración de flujo tangencial se puede utilizar para eliminar los productos químicos residuales. La Figura 8 muestra una modalidad de una solución de nanoplacas que se ha concentrado hasta una absorbancia óptica máxima de 930 cm^{-1} .

En diversas modalidades, la concentración de la solución de nanoplacas de plata se incrementa para producir una solución final con densidades ópticas mayores que aproximadamente 10 cm^{-1} , mayores que aproximadamente 50 cm^{-1} , mayores que aproximadamente 75 cm^{-1} , mayores que aproximadamente 100 cm^{-1} , mayores que aproximadamente 500 cm^{-1} , y/o mayores que aproximadamente 1000 cm^{-1} . En diversas modalidades, la concentración de la solución de nanoplacas de plata se incrementa para producir una solución final con densidades ópticas de entre 10 cm^{-1} y 100 cm^{-1} , 30 cm^{-1} y 300 cm^{-1} , 50 cm^{-1} y 500 cm^{-1} , 100 cm^{-1} y 1000 cm^{-1} , 300 cm^{-1} y 3000 cm^{-1} , o 500 cm^{-1} y 5000 cm^{-1} . Una modalidad de la invención es donde la concentración de la solución de nanoplacas de plata se incrementa por encima de 10^6 , 10^7 , 10^8 , 10^9 , 10^{10} , 10^{11} , 10^{12} o 10^{13} partículas por mililitro. En diversas modalidades, la concentración de la solución de nanoplacas de plata se incrementa para estar entre 10^6 y 10^{13} , 10^7 y 10^{13} , 10^8 y 10^{13} , 10^9 y 10^{13} , 10^{10} y 10^{13} , 10^{11} y 10^{13} , o 10^{12} y 10^{13} partículas por mililitro. En diversas modalidades, la concentración de plata es mayor que 0,1, 1,0, 2, 4, 5, 7, 8, 9 y/o 10 mg/ml. En diversas modalidades, la concentración de plata está entre 0,1 a 1,0, 0,3 a 3,0, 0,5 a 5,0, 1,0 a 10,0, 3,0 a 30,0, 5,0 a 50,0, 10,0 a 200,0, 1,0 a 200,0, 1,0 a 500,0 o 10,0 a 500,0 mg/ml.

Recubrimiento y envoltura de sílice

En una modalidad, las nanoplacas de plata concentradas se encapsulan con una envoltura de sílice. El recubrimiento puede extenderse sobre la totalidad o una porción de la superficie exterior de una nanoplaca de plata. Por ejemplo, al menos el 5 %, 10 %, 15 %, 20 %, 25 %, 50 %, 75 %, 80 %, 90 %, 95 %, 99 %, 99,9 % o más del 99,9 % de la superficie exterior de una nanoplaca de plata se recubre con sílice. Las placas concentradas se pueden mezclar con un alcohol (por ejemplo, etanol o isopropanol). En una modalidad, se añade un aminosilano o mercaptosilano a la solución para unir moléculas de silano a la superficie de las nanoplacas. La unión de moléculas de silano a la superficie de las nanoplacas es específica para el recubrimiento superficial sobre las nanoplacas. Algunos recubrimientos de nanoplacas que estabilizan las nanoplacas durante el procesamiento no serán compatibles con la formación de una envoltura de sílice. En una modalidad, la superficie de las nanoplacas está recubierta con una molécula que tiene una afinidad por las moléculas de silano en solución. En una modalidad, un polímero basado en polivinilo tal como alcohol polivinílico o polivinilpirrolidona se une a la superficie de la nanoplaca antes de la adición de las moléculas de silano. En otras modalidades, una superficie polimérica basada en polivinilo forma complejos con un borato antes de la adición de las moléculas de silano. En otras modalidades, el ácido mercaptohexadecanoico, el ácido mercaptoundecanoico u otros ácidos que contienen tiol se unen a la superficie de las nanoplacas. Una vez que se unen los silanos iniciales a la superficie de la nanoplaca, se pueden añadir silanos adicionales a la solución en presencia de una base para formar una cubierta de sílice. En una modalidad, las nanoplacas recubiertas con una envoltura de sílice se pueden transferir a agua y concentrarse con el uso de un método de concentración tal como filtración de flujo tangencial.

Un objeto de esta invención es obtener una solución que comprende una solución concentrada de nanoplacas de plata recubiertas con una envoltura de sílice. En esta descripción, la densidad óptica máxima de la solución, medida en una cubeta con una longitud de trayectoria de 1 cm, puede estar por encima de 10, 20, 50, 100, 500 o 1000. Por ejemplo, la densidad óptica máxima de la solución, medida en una cubeta con una longitud de trayectoria de 1 cm está entre 10 - 100, 20 - 200, 30-300, 50 - 500, 100 - 1000, 200 - 1000, 300 - 1000, 500 - 1000 y/o 200 - 2000, y cualquier combinación entre ellas. En esta descripción, la concentración de plata puede estar por encima de 0,1 mg/ml, 1 mg/ml o por encima de 10 mg/ml. Por ejemplo, la concentración de plata está entre 0,1 y 1,0, 0,3 y 3,0, 0,5 y 5,0, 1,0 y 10,0, 3,0 y 30,0, 5,0 y 50,0, 10,0 y 200,0, 1,0 y 200,0, 1,0 y 500,0 y/o 10,0 y 500,0 mg/ml, y cualquier combinación entre estas. En una modalidad, el grosor de la envoltura de sílice está entre 1 y 100 nm, por ejemplo entre 5 y 50 nm. En otros ejemplos, el grosor de la envoltura de sílice está entre 3 y 20 nm, 5 y 20 nm, 10 y 20 nm, 10 y 50 nm, 10 y 100 nm, 1 y 10 nm, 3 y 30 nm, 5 y 50 nm, y/o 5 y 100 nm, y cualquier combinación entre estos. La envoltura de sílice puede obtenerse a partir de una mezcla de silanos que incluyen, pero sin limitaciones, aminopropil trietoxisilano, mercaptopropil trietoxisilano y tetraetilortosilicato. La envoltura de sílice puede contener átomos de nitrógeno o de azufre. La envoltura de sílice puede contener motivos amina o motivos mercapto. La envoltura de sílice puede contener átomos de aluminio o de sodio.

En otra modalidad, la solución contiene un tampón, que incluye un borato y, opcionalmente, otra sal soluble en agua (por ejemplo, una o más de sulfatos, carbonatos, cromatos, fosfatos y sulfitos, acetatos y nitratos) a una concentración mayor que 0,1 mM, 1,0 mM o 10,0 mM. Por ejemplo, la concentración de la sal soluble en agua puede ser de 0,1 mM a

1 mM, 0,3 mM a 3 mM, 0,5 mM a 5 mM, 1 mM a 10 mM, 1 mM a 30 mM, 1 mM a 50 mM, 1 mM a 1000 mM, y cualquier combinación entre estas. La solución puede tener una longitud de onda de absorción máxima entre 500 nm y 1500 nm, 500 nm y 1200 nm, 500 nm y 1000 nm, 600 nm y 1200 nm, 700 nm y 1200 nm, 700 nm y 1500 nm, 700 nm y 900 nm, y/o 900 y 1100 nm, y cualquier combinación entre estas.

5

Almacenamiento

En esta descripción, las partículas concentradas se pueden almacenar a temperaturas por debajo de -10, 0, 4, 6, 10 o 20 grados C. Por ejemplo, las partículas pueden congelarse y secarse al vacío. Por ejemplo, las partículas pueden liofilizarse o secarse supercríticamente. Se puede añadir un estabilizante adicional u otro crioprotector a la solución antes de que las partículas se sequen al calor o se liofilicen.

10

Compuestos

En una modalidad de la invención, las soluciones de nanoplaquetas de plata con alta densidad óptica se asocian con un sustrato, en donde los sustratos incluyen fibras. Otros ejemplos de sustratos descritos incluyen tela, malla, vendajes, calcetines, envolturas, otros artículos de vestir, esponjas, sustratos de alta porosidad, partículas con longitudes del borde mayores de 1 micrómetro, perlas, pelo, piel, papel, polímeros absorbentes, espuma, madera, corcho, láminas, superficies rugosas, sustratos biocompatibles, filtros o implantes médicos. Las soluciones de nanoplaquetas de plata a una concentración de al menos 1 mg/ml, 10 mg/ml y/o 100 mg/ml pueden incubarse con el sustrato. Por ejemplo, la concentración de nanoplaquetas de plata que se incuban con el sustrato puede estar entre 0,1 y 1,0, 0,3 y 3,0, 0,5 y 5,0, 1,0 y 10,0, 3,0 y 30,0, 5,0 y 50,0, 10,0 y 20,0, 5,0 y 50,0, 3,0 y 50,0, 1,0 y 100,0 mg/ml, 10,0 y 100,0, 20,0 y 100,0, 30,0 y 100,0 mg/ml. En otro ejemplo, las soluciones de nanoplaquetas de plata incubadas con el sustrato pueden estar entre 10^6 y 10^{13} , 10^7 y 10^{13} , 10^8 y 10^{13} , 10^9 y 10^{13} , 10^{10} y 10^{13} , 10^{11} y 10^{13} , 10^{12} y 10^{13} o mayor que 10^{13} partículas por mililitro. En otro ejemplo, las nanoplaquetas de plata se pueden preparar a una densidad óptica de al menos 100, 300, 500, 1000 y/o 2000 cm^{-1} antes de incubarse con el sustrato. Por ejemplo, las nanoplaquetas de plata se pueden preparar a una densidad óptica entre 100 - 200, 100 - 300, 100 - 500, 100 - 1000, 200 - 1000, 300 - 1000, 500 - 1000 o 200 - 2000. En otra parte de la descripción, el sustrato se trata químicamente para aumentar la unión de las nanoplaquetas al sustrato. Por ejemplo, el sustrato podría funcionalizarse con una molécula que produce una superficie cargada positiva o negativamente. En otra parte de la descripción, el pH de la solución de incubación se selecciona para optimizar la unión. En otra parte de la descripción, las nanoplaquetas de plata cubren al menos el 5 %, 10 %, 20 %, 30 %, 50 % o 75 % del sustrato. Por ejemplo, las nanoplaquetas de plata pueden cubrir entre 5 % y 10 %, 10 % y 100 %, 10 % y 50 %, 50 % y 100 %, 30 % y 100 %, 30 % y 70 %, 40 % y 80 %, 50 % y 90 %, 60 % y 100 %, 70 % y 100 %, 80 % y 100 %, 90 % y 100 %, 0 % y 5 %, 0 % y 10 %, 0 % y 20 %, 0 % y 30 %, o 0 % y 50 % del sustrato. En otra parte de la descripción, se añaden otros disolventes o productos químicos a la solución de incubación. En otra parte de la descripción, se utiliza un enlazador biológico (por ejemplo, anticuerpos, péptidos, ADN) para unir las nanoplaquetas de plata de alta densidad óptica a la superficie del sustrato. En esta descripción, la incubación puede ser por menos de 1 minuto, 5 minutos, 20 minutos, 60 minutos o 120 minutos. Por ejemplo, la incubación puede estar entre 0 y 1 minuto, 1 minuto y 120 minutos, 5 minutos y 120 minutos, 20 minutos y 120 minutos, 60 minutos y 120 minutos, 5 minutos y 60 minutos, 10 minutos y 60 minutos, 20 minutos y 60 minutos, 0 minutos y 10 minutos, 0 minutos y 20 minutos, o 0 minutos y 5 minutos.

40

En esta descripción, el sustrato puede separarse de la solución de incubación y secarse. El sustrato puede secarse con el uso de secado por aire, secado por calor, liofilización o secado supercrítico. En otra parte de la descripción, el sustrato seco puede procesarse adicionalmente al embeber el sustrato en otro material, pintar el sustrato con otro material, o exponer el sustrato a otro material que está en la fase de vapor.

45

Se pretende que la descripción y los ejemplos se consideren como reveladores de determinadas modalidades de la invención únicamente, y el alcance de la invención se indica en las reivindicaciones siguientes.

El tema descrito en la presente invención se puede llevar a cabo en otras formas específicas sin apartarse del espíritu o de las características esenciales de esta. Por lo tanto, las modalidades precedentes deben considerarse ilustrativas en todos los aspectos en lugar de limitativas. Aunque las modalidades son susceptibles a diversas modificaciones y formas alternativas, en los dibujos se han mostrado ejemplos específicos de ellas y se describen en detalle en la presente. Se debe entender, sin embargo, que la invención no debe limitarse a las formas o métodos particulares que se describen, sino todo lo contrario, la invención cubre todas las modificaciones, equivalentes, y alternativas que están dentro del espíritu y alcance de las diversas modalidades descritas y las reivindicaciones adjuntas. Ningún método descrito en la presente debe realizarse en el orden indicado.

55

Los métodos descritos en la presente incluyen determinadas acciones realizadas por un practicante; sin embargo, también pueden incluir cualquier instrucción de terceros de esas acciones, ya sea expresa o implícitamente. Por ejemplo, las acciones tales como "identificar una región diana del tejido de la piel" incluyen "instruir la identificación de una región diana del tejido de la piel".

60

Los intervalos descritos en la presente también abarcan cualquiera y todos los solapamientos, subintervalos y combinaciones de estos. El lenguaje tal como "hasta", "al menos", "mayor que", "menor que", "entre" y similares incluye el número citado. Los números precedidos por un término tal como "alrededor de" o "aproximadamente" o

65

"sustancialmente" incluyen los números citados. Por ejemplo, "aproximadamente 3 mm" incluye "3 mm". Los términos "aproximadamente", "alrededor de" y/o "sustancialmente" tal como se usan en la presente representan una cantidad o característica cercana a la cantidad o característica indicada que todavía realiza una función deseada o logra un resultado deseado. Por ejemplo, los términos "aproximadamente", "alrededor de" y "sustancialmente" pueden referirse a una cantidad que está dentro de menos del 10 %, dentro de menos del 5 %, dentro de menos del 1 %, dentro de menos del 0,1 % y dentro de menos del 0,01 % de la cantidad o característica indicada.

Ejemplos

La descripción y los ejemplos específicos más adelante se destinan para propósitos de ilustración solamente y no pretenden limitar el alcance de la invención descrita en la presente.

Ejemplo 1: Nanoplacas de plata

Las nanoplacas de plata se sintetizaron con el uso de semillas de plata preparadas mediante la reducción de nitrato de plata con borohidruro sódico en presencia de citrato sódico tribásico y poli sulfonato sódico de estireno en condiciones acuosas. Preparación de las semillas de plata: 21,3 ml de una solución acuosa de citrato de sodio tribásico 2,5 mM se mezcló bajo agitación magnética. Después se preparó 1 ml de una solución de poli sulfonato sódico de estireno (PSSS) a 2 g/l en un vaso de precipitados separado. Después se prepararon 21,3 ml de una solución de nitrato de plata 0,5 mM al disolver la sal en agua. Una vez preparadas las soluciones anteriores, se prepararon 1,33 ml de una solución de borohidruro sódico 0,5 mM en agua a 4 °C. A continuación se añadieron las soluciones de borohidruro y PSSS al vaso de precipitados que contenía el citrato y se mezclaron. La solución de nitrato de plata se bombeó después a la solución de citrato con el uso de una bomba peristáltica a una tasa de 100 ml/min. Después esta solución de semillas se dejó en agitación durante la noche a temperatura ambiente. Las nanoplacas de plata se prepararon mediante la mezcla de 1530 ml de agua Milli-Q con 35 ml de una solución de ácido ascórbico 10 mM. Una vez que la solución estuvo suficientemente mezclada, la semilla de plata preparada se añadió al reactor. Se bombearon 353 ml de una solución de nitrato de plata 2 mM al reactor a una tasa de 100 ml/min. La reacción se mezcló durante dos horas. El análisis por TEM demostró que más del 70 % de las partículas son nanoplacas. La densidad óptica de la solución era de $2,8 \text{ cm}^{-1}$.

Ejemplo 2: Nanoplacas de plata concentradas

15 L de nanoplacas de plata con una densidad óptica máxima de aproximadamente 5 cm^{-1} se mezclaron con 3,5 g de alcohol polivinílico (PVA) y borato de sodio, se concentraron mediante el uso de filtración de flujo tangencial con el uso de una membrana de flujo tangencial de polisulfona de 500 kD con 3100 cm^2 de área superficial. La solución se concentró durante aproximadamente 90 minutos y el volumen final de la solución se redujo de 15 l a 0,5 l. La densidad óptica de la solución de nanoplacas de plata aumentó a aproximadamente 150 cm^{-1} . Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, un método para aumentar una solución de nanoplacas de plata desde 5 cm^{-1} a 150 cm^{-1} (por ejemplo, un aumento de aproximadamente 30 veces la densidad óptica) comprende las etapas de añadir PVA y borato sódico a nanoplacas de plata, y concentrar la solución con filtración de flujo tangencial.

Ejemplo 3: Nanoplacas de plata concentradas

En un ejemplo para concentrar nanoplacas de plata, 1,2 L de nanoplacas de plata con una densidad óptica máxima de aproximadamente 4 cm^{-1} se mezclaron con 4 l de etanol anhidro y aproximadamente 49 ml de solución de hidróxido de amonio. Se añadieron 0,6 ml de aminopropiltrietoxisilano diluido (APTES) a la solución. Después de 15 minutos de incubación, se añadieron 6,5 ml de solución de tetraetilortosilicato (TEOS). Después de 24 horas, 1 l de la solución se concentró con el uso de una membrana de flujo tangencial de polisulfona de 500 kD con 1050 cm^2 de área superficial. El volumen de la solución final se redujo a 150 ml, lo que aumentó la densidad óptica de la solución de nanopartículas de plata a aproximadamente 40 cm^{-1} . Por lo tanto, de acuerdo con una modalidad, un método para aumentar una solución de nanoplacas de plata desde 4 cm^{-1} a 40 cm^{-1} (por ejemplo, un aumento de aproximadamente 10 veces la densidad óptica) comprende las etapas de añadir etanol anhidro, solución de hidróxido de amonio, aminopropiltrietoxisilano (APTES) y tetraetilortosilicato (TEOS) a las nanoplacas de plata y concentrar la solución con filtración de flujo tangencial.

Ejemplo 4: Nanoplacas con una envoltura de sílice

Una envoltura de sílice se hizo crecer sobre la superficie de nanoplacas de plata con cubierta de polivinilpirrolidona (PVP) resonantes a 800 nm (-75 nm de longitud del borde). 400 ml de una solución de nanoplacas de plata con cubierta de PVP resonantes a 800 nm a una concentración de 2 mg/ml (OD de 20 cm^{-1}) se añadió a 2,3 l de etanol de calidad reactivo y 190 ml de agua Milli-Q bajo agitación constante. Después se añadieron a la solución 4,3 ml de aminopropil trietoxisilano diluido (215 μl de APTES en 4,085 ml de isopropanol), seguido inmediatamente por la adición de 44 ml de hidróxido de amonio al 30 %. Después de 15 minutos de incubación, se añadieron a la solución 31 ml de tetraetilortosilicato diluido (1,55 ml de TEOS en 29,45 ml de isopropanol). La solución se dejó en agitación durante la noche. Las nanoplacas se centrifugaron después en una Ultra centrífuga a 17 000 RCF durante 15 minutos y se reconstituyeron en agua Milli-Q cada vez y se repitió dos veces. El grosor de la envoltura de sílice era de 15 nm. La densidad óptica del material concentrado fue de 2040 cm^{-1} .

Ejemplo 5

Una solución de 40 ml de solución de 40 OD de nanoplaquetas de plata concentradas estabilizadas con alcohol polivinílico y borato sódico se centrifugó a 3000 RCF durante 30 minutos. El sobrenadante se retiró y el sedimento se volvió a dispersar con sonicación de baño. Las nanoplaquetas de plata concentradas tenían una densidad óptica mayor que 900 OD como se muestra en la Figura 8.

Ejemplo 6: Nanoplaquetas concentradas sobre un sustrato

Se añadió una solución de 5 ml de nanoplaquetas de plata de 1000 OD a una sección de 3" x 3" de tela absorbente (absorbente sintético de gamuza para secado, Clean Tools). Después de la adición, el sustrato se dejó secar al aire. Una vez seco, las nanoplaquetas de plata se unieron a la superficie de la tela absorbente y no se liberaron cuando la tela se humedeció posteriormente y se retiró el agua aplicando presión.

Referencias

Aherne, D. L., D.M.; Gara, M.; Kelly, J.M., 2008: Optical Properties and Growth Aspects of Silver Nanoprisms Produced by Highly Reproducible and Rapid Synthesis at Room Temperature. *Advanced Materials*, 18, 2005-2016.

Chen, S., and D. L. Carroll, 2003: Controlling 2-dimensional growth of silver nanoplates. *Self-Assembled Nanostructured Materials Symposium (Mater. Res. Soc. Symposium Proceedings Vol.775)*, 343-348|xiii+394.

Chen, S. H., and D. L. Carroll, 2002: Synthesis and characterization of truncated triangular silver nanoplates. *Nano Letters*, 2, 1003-1007.

Chen, S., and D. L. Carroll, 2004: Silver nanoplates: Size control in two dimensions and formation mechanisms. *Journal of Physical Chemistry B*, 108, 5500-5506.

Chen, S. H., Z. Y. Fan, and D. L. Carroll, 2002: Silver nanodisks: Synthesis, characterization, and self-assembly. *Journal of Physical Chemistry B*, 106, 10777-10781.

Hao, E., G. C. Schatz, and J. T. Hupp, 2004: Synthesis and optical properties of anisotropic metal nanoparticles. *Journal of Fluorescence*, 14, 331-341.

Hao, E. K., K.L.; Hupp, J.T.; Schatz, G.C., 2002: Synthesis of Silver Nanodisks using Polystyrene Mesospheres as Templates. *J Am Chem Soc*, 124, 15182-15183.

He, X. Z., X.; Chen, Y.; Feng, J., 2008: The evidence for synthesis of truncated silver nanoplates in the presence of CTAB. *Materials Characterization*, 59, 380-384.

Jin, R., Y. Cao, C. A. Mirkin, K. L. Kelly, G. C. Schatz, and J. G. Zheng, 2001: Photoinduced Conversion of Silver Nanospheres to Nanoprisms. *Science*, 294, 1901-1903.

Jin, R., Y. C. Cao, E. Hao, G. S. Metraux, G. C. Schatz, and C. A. Mirkin, 2003: Controlling anisotropic nanoparticle growth through plasmon excitation. *Nature*, 425, 487.

Le Guevel, X. W., F.Y.; Stranik, O.; Nooney, R.; Gubala, V.; McDonagh, C.; MacCraith, B.D., 2009: Synthesis, Stabilization, and Functionalization of Silver Nanoplates for Biosensor Applications. *J Phys Chem C*, 113, 16380-16386.

Metraux, G. S. M., C.A.; 2005: Rapid Thermal Synthesis of Silver Nanoprisms with Chemically Tailorable Thickness. *Advanced Materials*, 17, 412-415.

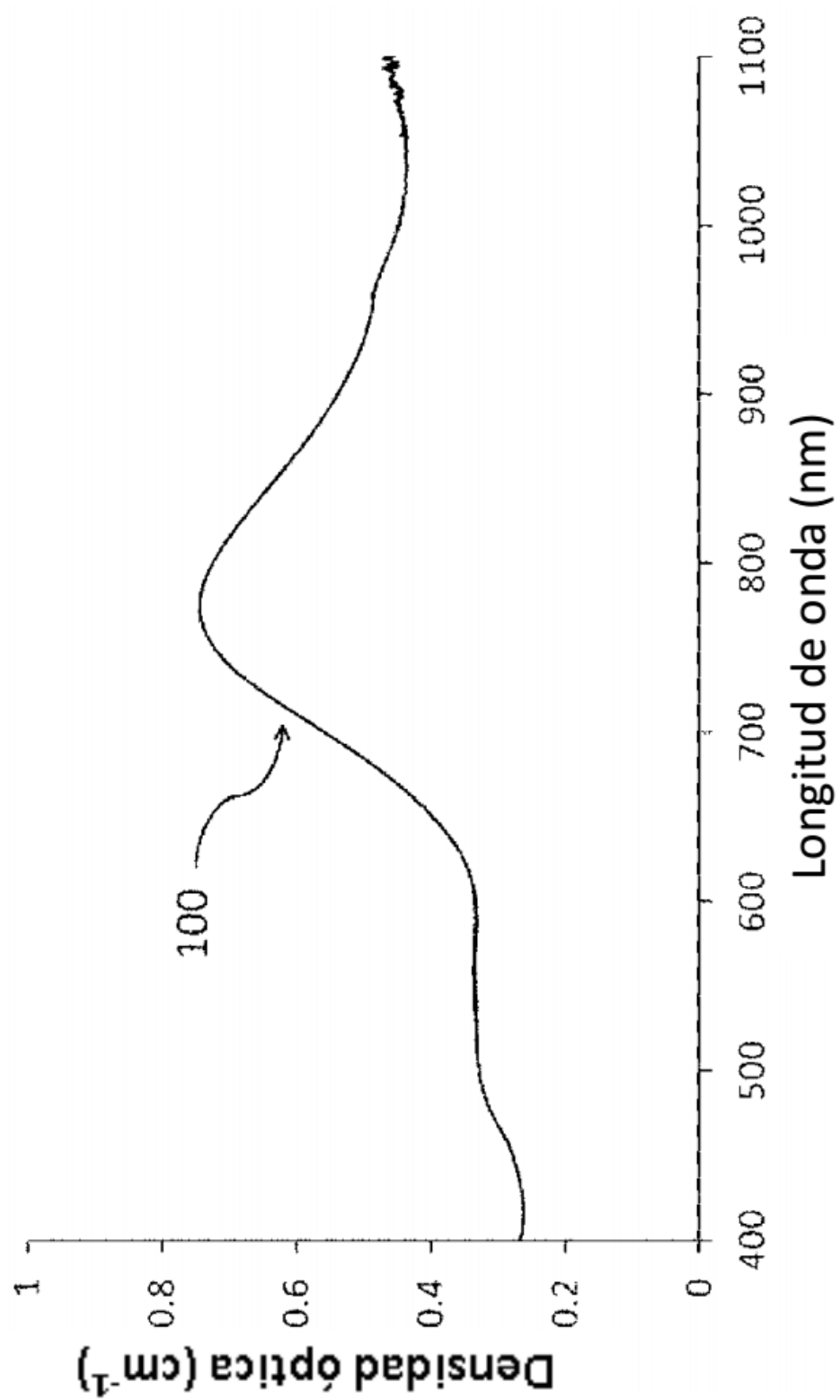
Schultz, R. K.; Myers, R.R.; 1969: The Chemorheology of Poly(vinyl alcohol)-Borate Gels. *Macromolecules*, 2, 281-285.
Xiong, Y. J., A. R. Siekkinen, J. G. Wang, Y. D. Yin, M. J. Kim, and Y. N. Xia, 2007: Synthesis of silver nanoplates at high yields by slowing down the polyol reduction of silver nitrate with polyacrylamide. *Journal of Materials Chemistry*, 17, 2600-2602.

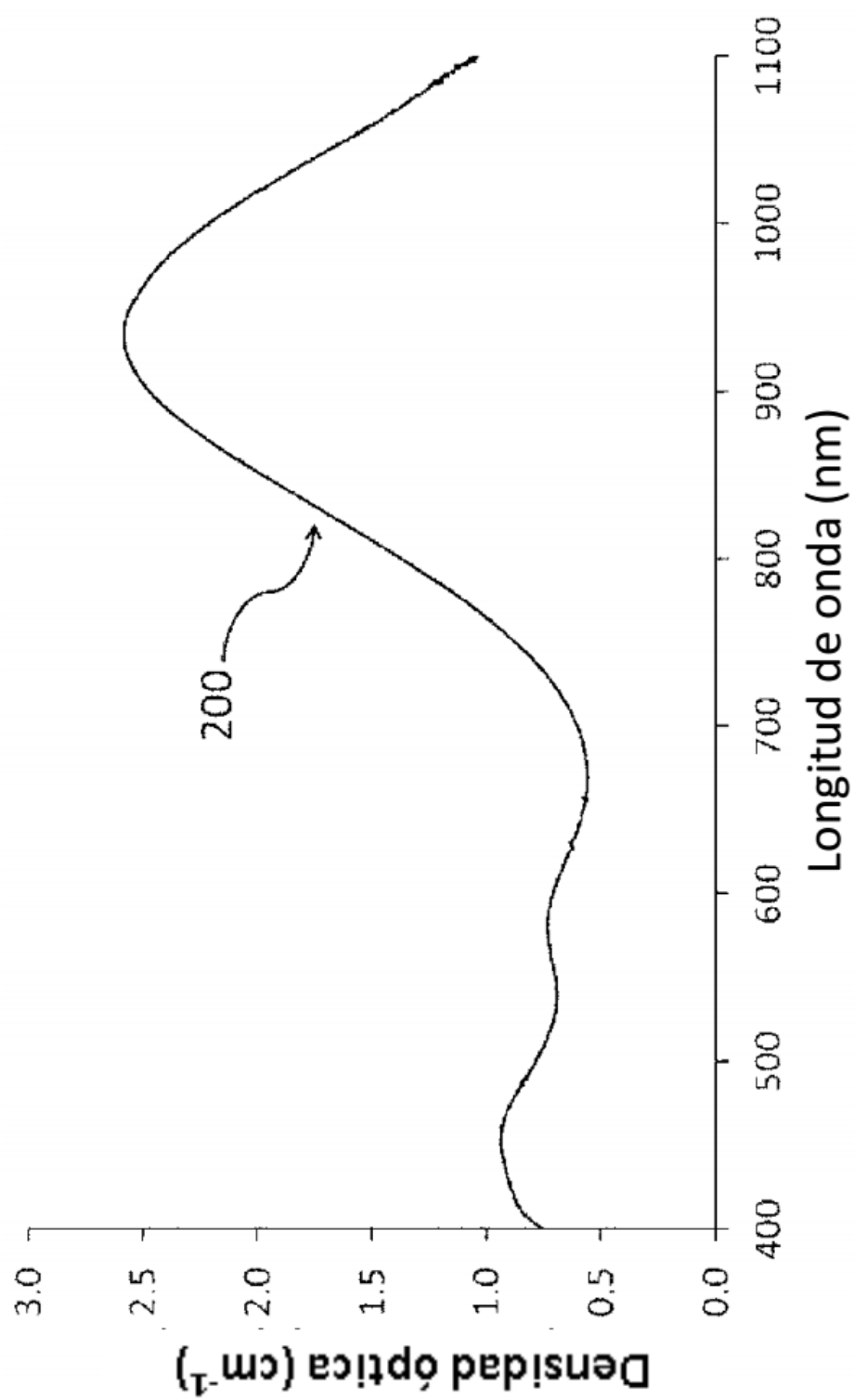
Xue, C. M., C.A., 2007: pH-Switchable Silver Nanoprism Growth Pathways. *Angew Chem Int Ed*, 46, 2036-2038.

Reivindicaciones

1. Un proceso para obtener nanoplacas de plata concentradas dentro de una solución que conserva la forma después de la concentración, a la vez que aumenta la densidad óptica de la solución, el proceso comprende:
añadir un agente estabilizante a una solución preconcentrada,
en donde la solución preconcentrada comprende nanoplacas de plata,
en donde cada una de las nanoplacas de plata tiene una forma de placa,
en donde la solución preconcentrada tiene una densidad óptica máxima a una primera longitud de onda;
en donde el agente estabilizante comprende un polímero basado en polivinilo y un borato; y
aumentar la concentración de las nanoplacas de plata en la solución preconcentrada, con el uso de centrifugación, evaporación, filtración, diálisis o filtración de flujo tangencial, para generar una solución concentrada,
en donde la solución preconcentrada tiene una densidad óptica máxima a una primera longitud de onda,
en donde la solución concentrada tiene una densidad óptica máxima a una segunda longitud de onda,
en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es mayor que 10 cm^{-1} y en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es mayor que la densidad óptica máxima de la solución preconcentrada, y
en donde al menos el 50 % de las nanoplacas de plata en la solución preconcentrada retienen la forma de placa en la solución concentrada.
2. El proceso de conformidad con la reivindicación 1,
en donde el aumento de la concentración se realiza con el uso de filtración de flujo tangencial,
en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es al menos diez veces mayor que la densidad óptica máxima de la solución preconcentrada,
en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es de al menos 100 cm^{-1} ,
en donde el polímero basado en polivinilo comprende al menos uno del grupo que consiste en: una polivinilpirrolidona (PVP) y un alcohol polivinílico (PVA),
en donde el borato comprende borato sódico.
3. El proceso de conformidad con la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en donde la longitud de onda de la densidad óptica máxima de la solución concentrada está en un intervalo entre 500 nm y 1500 nm, y en donde la longitud de onda de la densidad óptica máxima de la solución preconcentrada es sustancialmente igual que la longitud de onda de la densidad óptica máxima de la solución concentrada,
en donde al menos una propiedad óptica de la solución concentrada es sustancialmente la misma que la solución preconcentrada en el hecho de que la densidad óptica máxima de la solución preconcentrada y la densidad óptica máxima de la solución concentrada se produce sustancialmente a la misma longitud de onda.
4. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3,
en donde las nanoplacas de plata se preparan mediante un mecanismo de crecimiento mediado por semillas,
en donde el mecanismo de crecimiento mediado por semillas comprende:
combinar citrato, sulfonato sódico de poliestireno (PSSS) y borohidruro de sodio en una primera solución,
añadir nitrato de plata a la primera solución para formar una solución de semillas,
añadir una porción de la solución de semillas a una segunda solución, en donde la segunda solución comprende ácido ascórbico, y
añadir nitrato de plata a la segunda solución para formar la solución preconcentrada.
5. El proceso de conformidad con la reivindicación 1,
en donde el aumento de la concentración se realiza con el uso de filtración de flujo tangencial,
en donde la filtración de flujo tangencial utiliza una membrana de filtro con poros con un peso molecular límite en un intervalo entre 10 kDa y 0,05 micrómetros,
en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es al menos diez veces mayor que la densidad óptica máxima de la solución preconcentrada,
en donde la densidad óptica máxima de la solución concentrada es al menos 100 cm^{-1} .
y/o en donde la solución preconcentrada se centrifuga después de aumentar la concentración con el uso de filtración de flujo tangencial.
6. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además recubrir las nanoplacas de plata con sílice, en donde el recubrimiento de las nanoplacas de plata con sílice comprende:
añadir etanol a la solución preconcentrada,
añadir una base a la solución preconcentrada, y
añadir un silano a la solución preconcentrada.
7. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente estabilizante comprende al menos uno del grupo que consiste en: una polivinilpirrolidona (PVP), un alcohol polivinílico (PVA) y un polietilenglicol (PEG).

- 5 8. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, que comprende además formar una envoltura de óxido metálico sobre la superficie de la nanoplaca de plata y preferentemente en donde la envoltura de óxido metálico es cualquiera del grupo que consiste en: una envoltura de sílice y una envoltura de dióxido de titanio, en donde la envoltura de óxido metálico tiene un grosor en un intervalo entre 1 nm y 100 nm.
- 10 9. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el agente estabilizante comprende además un grupo químico tiol y preferentemente en donde el grupo químico tiol comprende al menos uno del grupo que consiste en: un ácido lipoico, un ácido mercaptohexadecanoico, un ácido mercaptoundecanoico y un ácido dihidrolipoico.
- 15 10. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la porción de las nanoplacas de plata concentradas que retienen la forma de placa después de aumentar la concentración es mayor que 80 % o mayor que 90 %.
- 20 11. El proceso de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde la solución preconcentrada se incuba con un sustrato, en donde el sustrato comprende una fibra.
- 25 12. Una composición que comprende:
una pluralidad de nanoplacas de plata en una solución que comprende una densidad óptica,
en donde las nanoplacas de plata comprenden un recubrimiento sobre una superficie de las nanoplacas de plata,
en donde la densidad óptica es mayor que 100 cm^{-1} , y
en donde el recubrimiento comprende un borato y al menos un agente seleccionado del grupo que consiste en:
un polímero basado en polivinilo y una molécula que contiene tiol.
- 30 13. La composición de conformidad con la reivindicación 12, en donde el borato comprende al menos uno del grupo que consiste en: un borato de sodio y un tetraborato de potasio.
- 35 14. La composición de conformidad con la reivindicación 12 o la reivindicación 13, en donde el recubrimiento comprende dicho polímero basado en polivinilo, en donde el polímero basado en polivinilo se selecciona del grupo que consiste en: una polivinilpirrolidona (PVP) y un alcohol polivinílico (PVA).
- 40 15. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 14, en donde el recubrimiento comprende dicha molécula que contiene tiol, en donde la molécula que contiene tiol comprende al menos uno del grupo que consiste en: un ácido lipoico, un ácido mercaptohexadecanoico, un ácido mercaptoundecanoico y un ácido dihidrolipoico.
16. La composición de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 12 a 15, en donde el recubrimiento comprende además una envoltura de óxido metálico y preferentemente en donde la envoltura de óxido metálico es cualquiera del grupo que consiste en: una envoltura de sílice y una envoltura de dióxido de titanio, en donde la envoltura de óxido metálico tiene un grosor en un intervalo entre 1 nm y 100 nm.

**Figura 1**

**Figura 2**

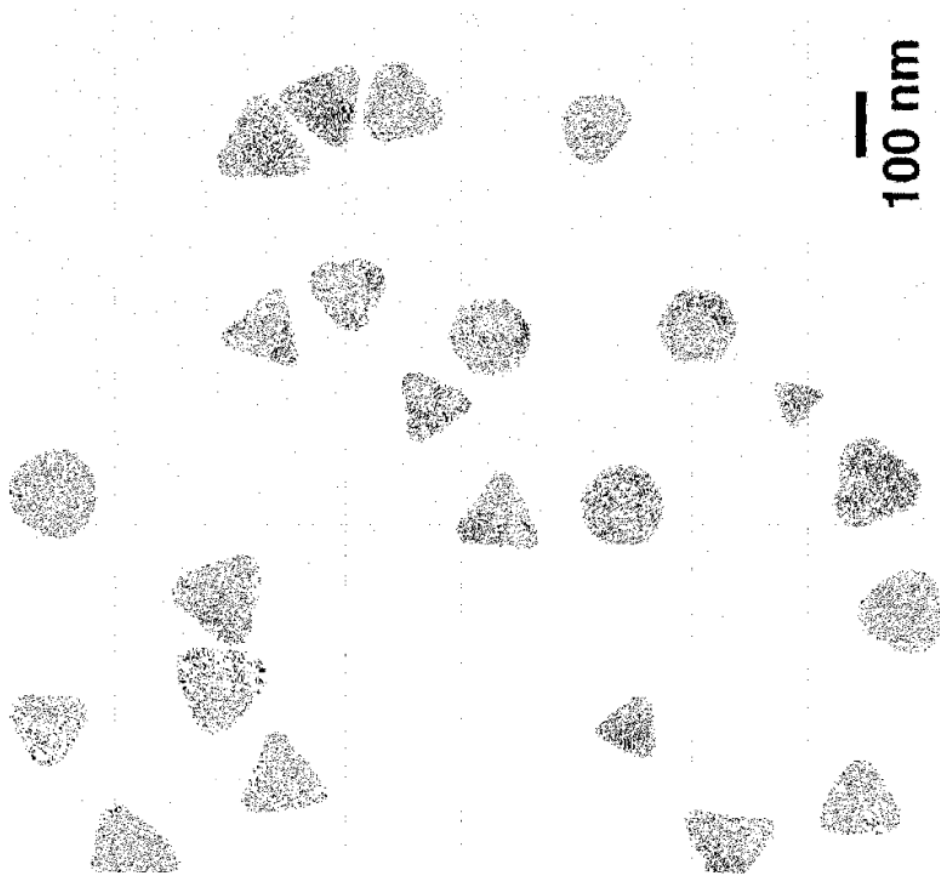
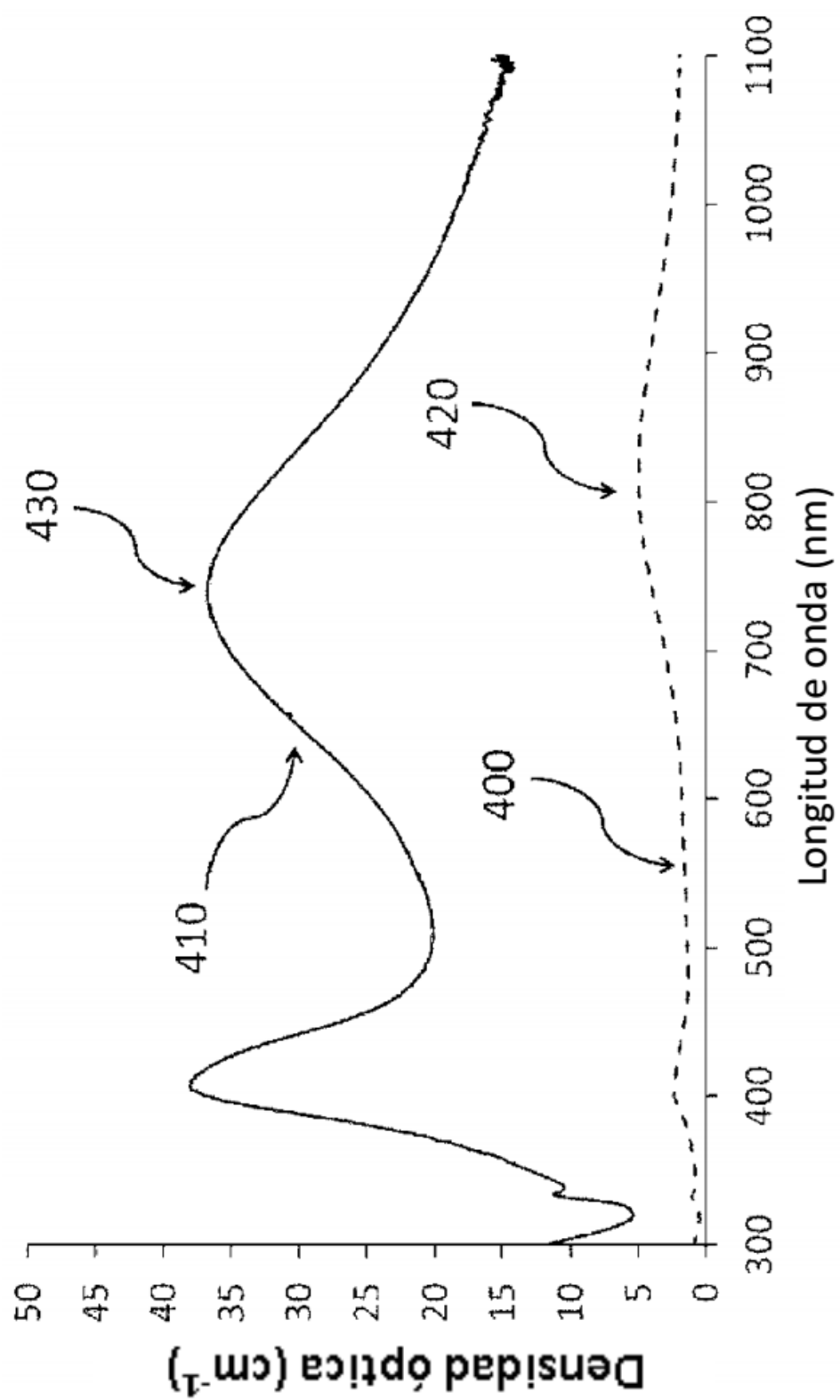


Figura 3B



Figura 3A

**Figura 4**

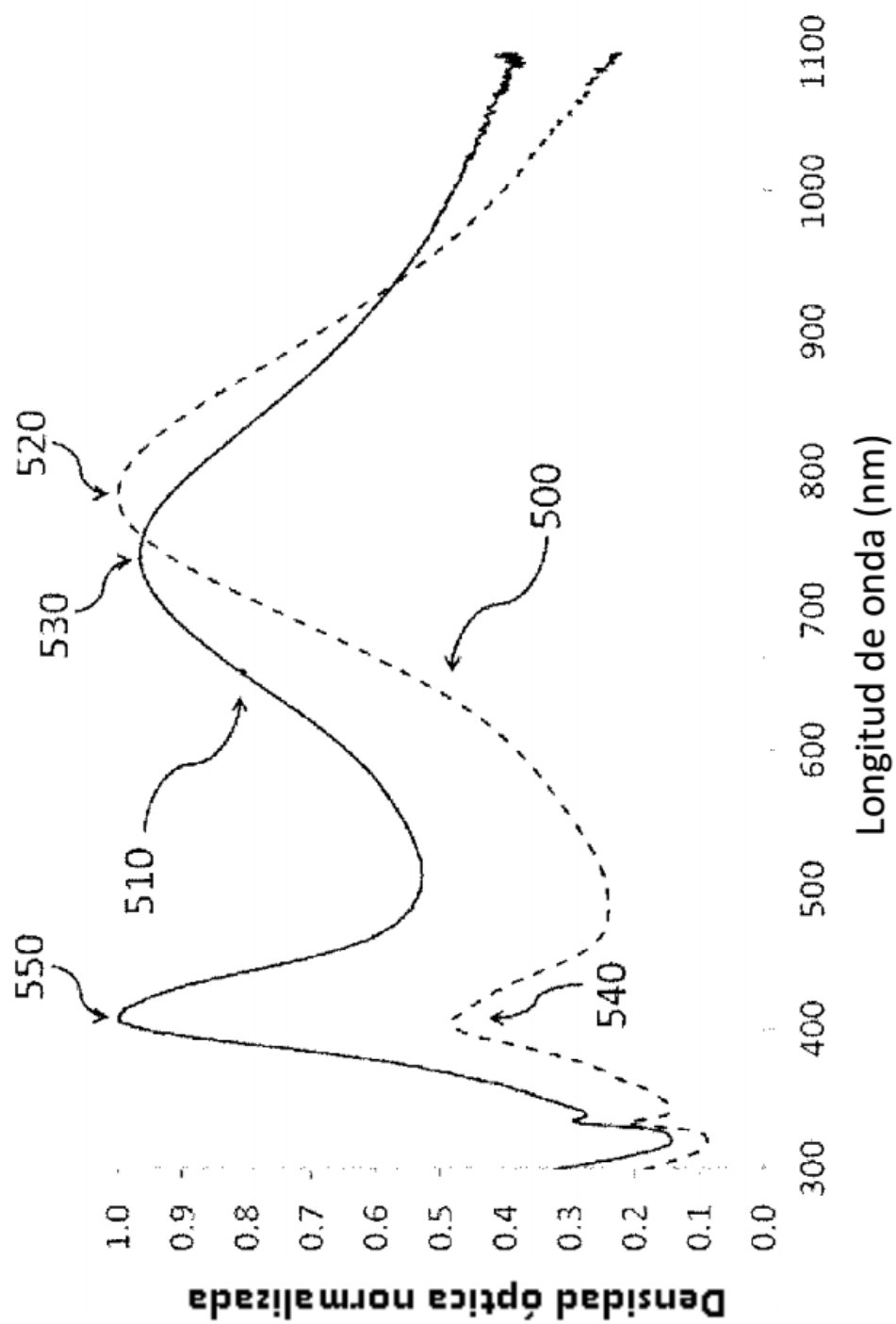
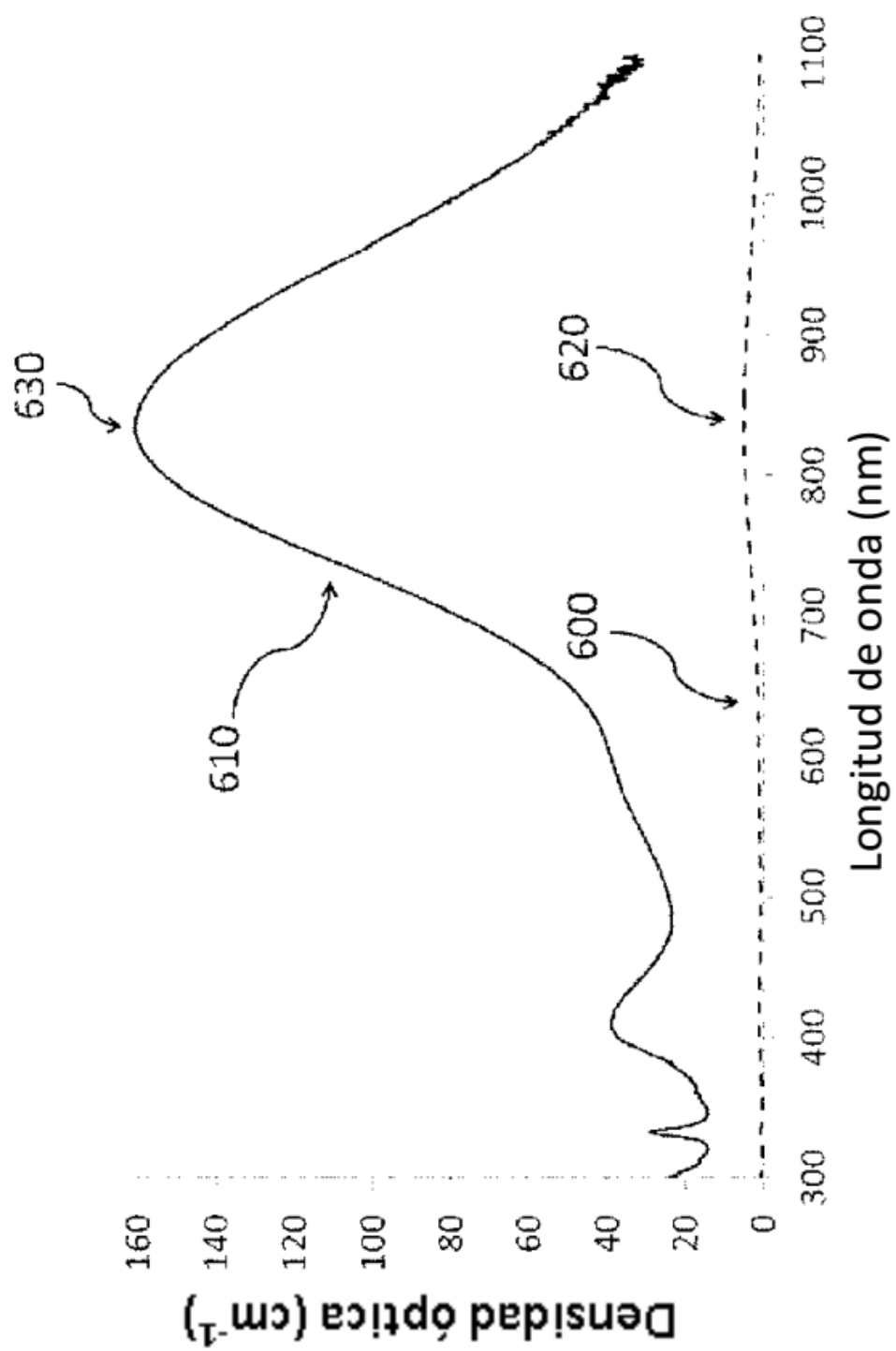


Figura 5

**Figura 6**

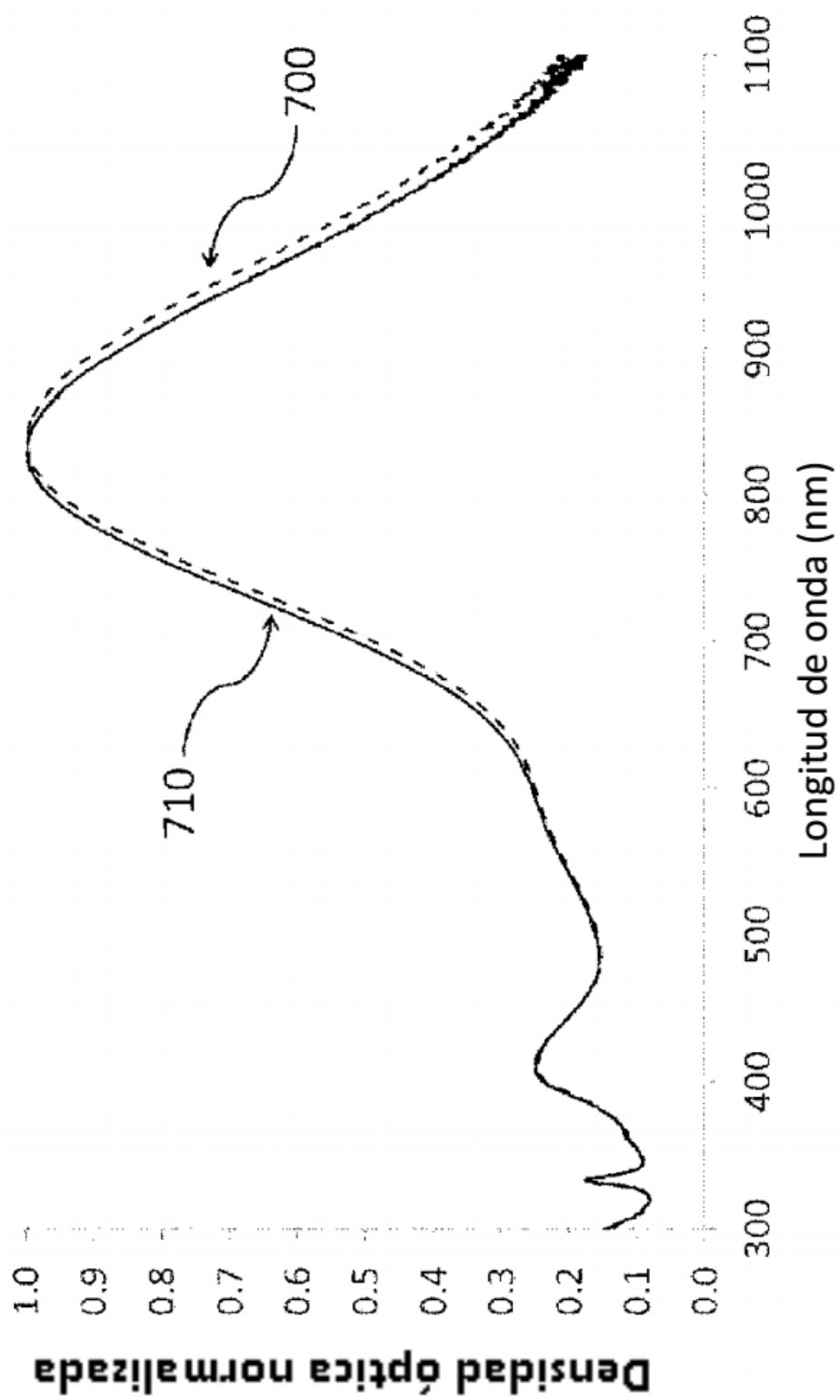
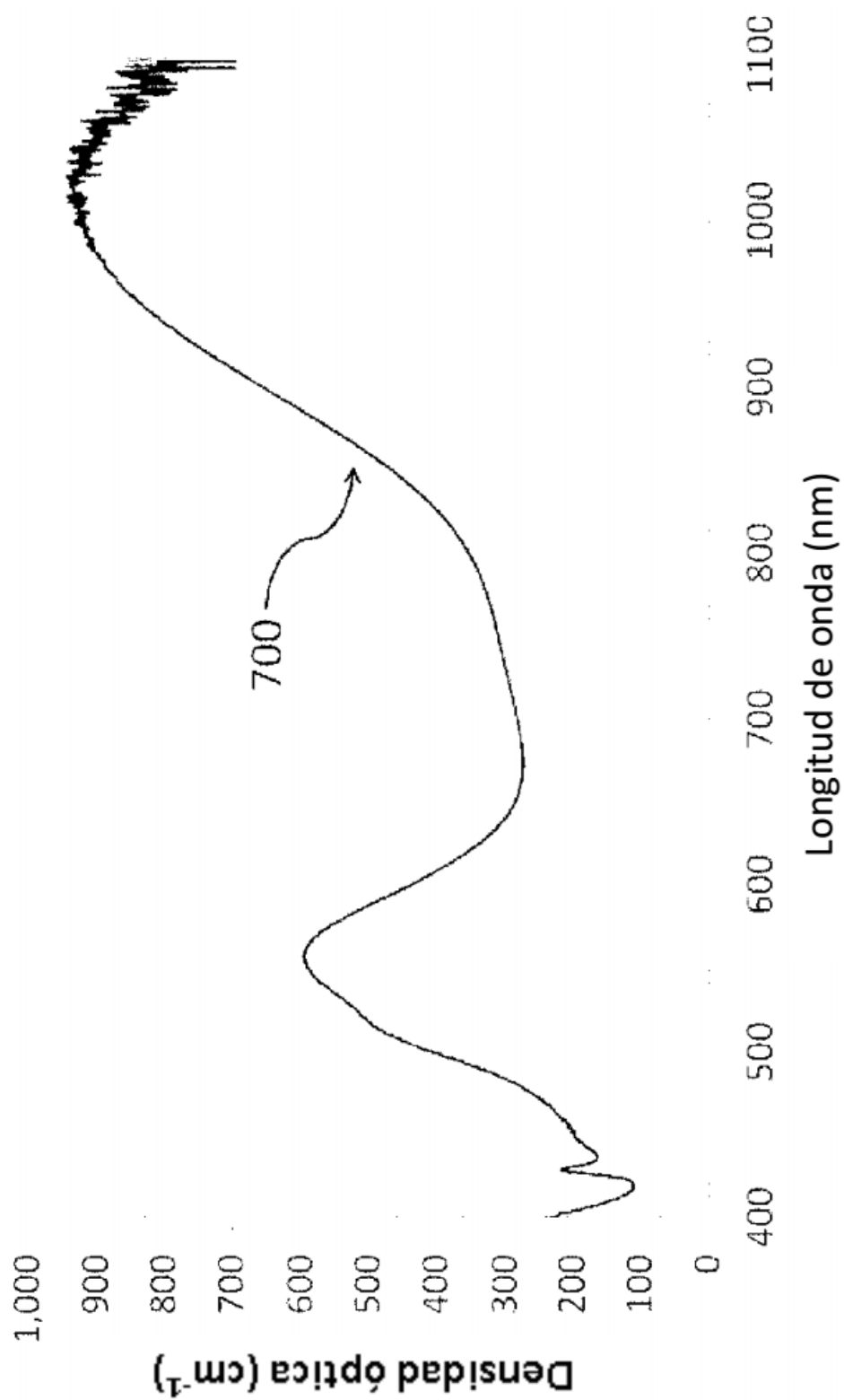


Figura 7

**Figura 8**

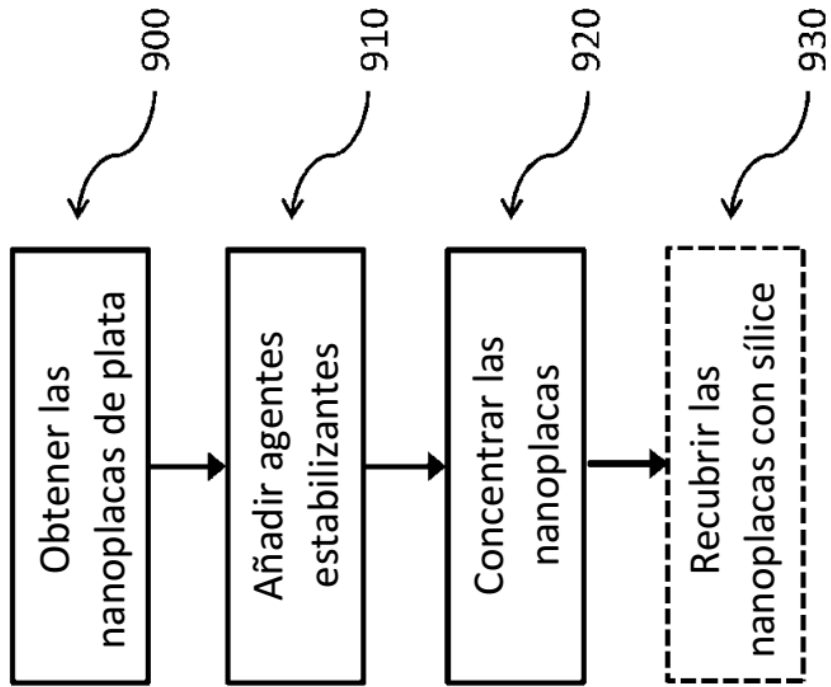


Figura 9