

Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas

Miguel Monge

Resumen: Los métodos de síntesis química en disolución permiten la síntesis de nanopartículas de plata de manera sencilla. Estas nanopartículas metálicas poseen un gran potencial en aplicaciones biomédicas como agente bactericida, fungicida, antiviral o cicatrizante. La modificación de los parámetros involucrados en estas reacciones en disolución conducen a un control preciso sobre el tamaño, la forma, la monodispersidad y la superficie de estas nanopartículas. El método organometálico cumple todos estos requisitos dando lugar a nanopartículas de plata de tamaño pequeño con una alta capacidad bactericida.

Palabras clave: Plata, nanopartículas, nanomateriales, propiedad antimicrobiana, aplicaciones biomédicas.

Abstract: Chemical methods allow an easy synthesis of silver nanoparticles in solution. These metal nanoparticles have a great potential for biomedical applications as antibacterial agent, antifungal, antiviral or wound healing. The modification of the parameters involved in these reactions permits a precise control over the size, the shape, the monodispersity and the surface of the nanoparticles. The organometallic method meets these requirements giving rise to small silver nanoparticles with a high antibacterial activity.

Keywords: Silver, nanoparticles, nanomaterials, antimicrobial property, biomedical applications.

Introducción

El interés sobre especies químicas de tamaño nanométrico es una de las áreas de trabajo más importantes de la investigación en química debido, fundamentalmente, a la gran variedad de nuevas propiedades y potenciales aplicaciones que se pueden explotar en diversos campos.^[1] Esta escala de tamaño se corresponde, por ejemplo, con macromoléculas orgánicas como los polímeros o los dendrímeros; proteínas; micelas o vesículas formadas por moléculas pequeñas que se autoorganizan; nanopartículas inorgánicas, etc. Dentro de estas últimas, las nanopartículas de metales, de óxidos metálicos o de compuestos basados en metales muestran interesantes propiedades biológicas, ópticas, magnéticas, electrónicas, catalíticas, etc. que, en general, se relacionan con el tamaño y la forma de los nuevos materiales y pueden ser interesantes desde el punto de vista de su aplicación práctica. Así, las propiedades únicas que muestran las nanopartículas metálicas provienen de la alta relación superficie:volumen, del confinamiento cuántico del movimiento electrónico en nanopartículas semiconductoras, de la resonancia de plasmones superficiales en algunas partículas metálicas o del superparamagnetismo en nanomateriales magnéticos.^[2]

La plata ha sido empleada durante miles de años como metal precioso por el ser humano en aplicaciones tan dispares como joyería, utensilios, moneda, fotografía o explosivos. De todos estos usos, uno de los más importantes es su empleo como agente desinfectante con fines higiénicos y médicos. Así, ya desde la antigüedad se empleaban vasijas de plata para almacenar agua o vino ya que se consideraba que preservaba sus condiciones. También Hipócrates, padre de la medicina

moderna, describió el empleo de polvo de plata para su aplicación en la curación de heridas y en el tratamiento de úlceras. En los siglos XVII y XVIII se empleó nitrato de plata para el tratamiento de úlceras y su actividad antimicrobiana se estableció en el siglo XIX. Sin embargo, después de la introducción de los antibióticos en 1940 el uso de las sales de plata disminuyó. Posteriormente se han empleado sales y compuestos de plata en diferentes campos biomédicos, especialmente en el tratamiento de quemaduras.^[3]

La síntesis de partículas de plata de tamaño nanométrico es un campo de trabajo bien establecido, aunque ciertamente no intencionado, desde hace siglos. El primer ejemplo reconocido es la copa de bronce Lycurgus del siglo IV d. C. que posee vidrio coloreado cuya propiedad es que dispersa luz verde y transmite luz roja debido a que contiene nanopartículas metálicas de unos 70 nm que son una aleación de plata (70%) y oro (30%).^[4] Otro ejemplo curioso es el lustre, que es un tipo de decoración cerámica consistente en el empleo de nanopartículas de plata, entre otros metales, para producir un efecto de brillo metálico en la superficie de cerámicas ya cocidas. En España existen numerosos ejemplos de decoración cerámica de este tipo a partir del siglo XII. En el caso concreto del lustre dorado, este se realizaba mediante una mezcla de almagre, óxido de cobre y monedas de plata.^[5] (Figura 1)



Figura 1. Recipiente cerámico procedente de Manises (Valencia) del siglo XV decorado con lustre. (Cortesía del Museu de Ceràmica de Barcelona)



M. Monge

Universidad de La Rioja. Departamento de Química.
Complejo Científico Tecnológico.
Madre de Dios 51. 26004-Logroño (La Rioja)
C-e: miguel.monge@unirioja.es
Recibido: 12/09/2008. Aceptado: 20/10/2008.

Los ejemplos históricos anteriormente descritos son el punto de partida actual para el desarrollo de nanomateriales basados en plata. Actualmente los dos campos de trabajo más activos relacionados con las nanopartículas de plata son el estudio y aplicación de sus propiedades ópticas y biomédicas.

Las propiedades ópticas de las nanopartículas de los metales nobles se basan en la oscilación colectiva de electrones de conducción libres como resultado de su interacción con la radiación electromagnética. El campo eléctrico de la radiación electromagnética induce la formación de un dipolo en la nanopartícula creándose una fuerza restauradora en la nanopartícula que intenta compensar ese efecto, resultando en una longitud de onda de resonancia que confiere el color característico a las disoluciones coloidales de nanopartículas de metales nobles. En relación con esta propiedad se han desarrollado interesantes aplicaciones relacionadas principalmente con la detección de especies químicas, orgánicas o inorgánicas, o biológicas. Otras propiedades como SERS (Surface Enhanced Raman Scattering) o MEF (Metal Enhanced Fluorescence) están siendo ampliamente estudiadas.^[6,7]

Como ya se ha mencionado, las propiedades biomédicas de las nanopartículas de plata constituyen también un campo de investigación de gran relevancia. La mayoría de las publicaciones a este respecto se basan en las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de plata, aunque existen también estudios sobre sus propiedades antivirales, fungicidas o de cicatrización. Evidentemente, de manera paralela al estudio de estas propiedades se están desarrollando multitud de aplicaciones prácticas.^[7]

Así, en el contexto del gran desarrollo que ha experimentado la nanociencia y la nanotecnología en los últimos años se han desarrollado diferentes métodos físicos y químicos para la obtención de nanopartículas de plata. En este trabajo nos centraremos en la descripción de algunos de los métodos químicos más importantes. La mayoría de los métodos de síntesis química de nanopartículas de plata se basan en reacciones de reducción de sales metálicas de plata (I). Junto con la descripción de algunos de los métodos químicos para la obtención de nanopartículas de plata, en este artículo se mencionan algunas de las propiedades más interesantes de las mismas, dedicando una especial atención a su capacidad como agente bactericida. Además, se muestran los resultados obtenidos por nuestro grupo de investigación en la síntesis y estudio de capacidad antimicrobiana de nanopartículas de plata sintetizadas a partir de un método organometálico.^[8]

Síntesis de nanopartículas de plata

Desde un punto de vista químico, la síntesis de nanopartículas en disolución (disolución coloidal) requiere del empleo de métodos que permitan obtener un control preciso sobre el tamaño y la forma de las nanopartículas para así obtener un conjunto de partículas monodispersas que presenten una propiedad determinada. En general, la síntesis de nanopartículas metálicas en disolución se lleva a cabo mediante el empleo de los siguientes componentes: i) precursor metálico; ii) agente reductor; iii) agente estabilizante. El mecanismo de formación de las disoluciones coloidales a partir de la reducción de iones plata consta de dos etapas diferentes: nucleación y crecimiento. El proceso de nucleación requiere una alta energía de activación mientras que el proceso de crecimiento requiere una baja energía de activación. El tamaño y la forma de las nanopartículas dependerá de las velocidades relativas de estos procesos que pueden ser controladas a través de la modificación de los parámetros de reacción (concentración, temperatura, pH, poder reductor, etc.). (ver Figura 2)^[2,9]

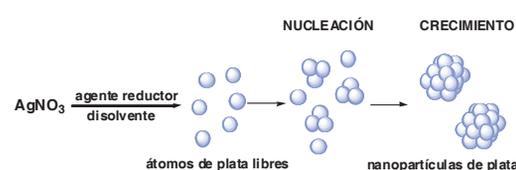


Figura 2. Mecanismo de formación de nanopartículas de plata a partir de la reducción química en disolución de la sal AgNO_3 .

En el caso de las nanopartículas de plata los primeros métodos descritos son el método Lee-Meisel^[10] y el método Creighton.^[11] El primero de ellos consiste en una variación del método Turkevich para la obtención de nanopartículas de oro, en el que se emplea AgNO_3 en lugar de HAuCl_4 como precursor metálico y citrato de sodio como agente reductor. En el método Lee-Meisel se obtienen nanopartículas de plata con una distribución amplia de tamaño de partícula (polidispersas). El método Creighton consiste en la reducción de AgNO_3 con el agente reductor NaBH_4 . Este método es el más popular en la actualidad y da lugar a la obtención de nanopartículas de plata de aproximadamente 10 nm y con una distribución estrecha de tamaños (monodispersas).

A partir de los dos métodos anteriormente mencionados se han descrito un gran número de reacciones químicas que permiten la síntesis de nanopartículas de plata mediante la reducción química de una sal de plata(I).^[12-16] En este tipo de reacciones la oxidación de las nanopartículas formadas no es termodinámicamente favorable debido al alto potencial de reducción de la plata lo que permite obtener suspensiones acuosas o alcohólicas sin la ayuda de agentes estabilizantes. Además, las dobles capas eléctricas formadas alrededor de las nanopartículas en disoluciones coloidales de baja fuerza iónica inhiben la agregación de las nanopartículas. En el caso de disoluciones coloidales de alta fuerza iónica o en fase orgánica es necesario el concurso de agentes estabilizantes como monocapas autoensambladas,^[17-21] surfactantes,^[22-24] polímeros^[25-30] o dendrímeros.^[31] Estos agentes no solo protegen a las nanopartículas y previenen su aglomeración sino que juegan también un importante papel en el control de su tamaño y forma.

Los métodos en los que las nanopartículas se sintetizan mediante el concurso de la sal metálica y un agente reductor químico son los que más variaciones presentan. De entre ellos merece la pena destacar la formación de nanopartículas de plata a partir de AgNO_3 empleando como agentes reductores ácido ascórbico,^[12] polioles,^[13] o monosacáridos.^[14] En el caso del empleo de ácido ascórbico como agente reductor se pueden obtener nanopartículas de plata de tamaño grande (hasta 1200 nm) variando las condiciones de reacción. El empleo de agentes reductores débiles, como son los polioles, a altas temperaturas de reflujo permite obtener nanopartículas de plata de unos 40 nm de diámetro. En el caso de los monosacáridos, se ha desarrollado un método denominado "verde" por su respeto por el medioambiente. En este método se provoca la reducción química de la sal AgNO_3 mediante el empleo de β -D-glucosa como agente reductor en presencia de almidón como agente estabilizante, lo que da lugar a la obtención de nanopartículas de plata de aproximadamente 5 nm. (Figura 3)

También se pueden sintetizar nanopartículas de plata mediante el método Tollens.^[15] Este método se ha empleado durante décadas para la deposición electrolítica de películas

Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas.

Tabla 1. Algunos métodos de síntesis de nanopartículas de plata en disolución

Precursor	Reductor	Estabilizante	Ref
AgNO ₃	Citrato		10
AgNO ₃	NaBH ₄		11
AgNO ₃	Ac. Ascórbico		12
AgNO ₃	Poliolios	PVP	13, 26
AgNO ₃	β-D-glucosa	Almidón	14
[Ag(NH ₃) ₂] ⁺	Azúcares		15
AgNO ₃	DMF	APS	16
AgNO ₃	DMF	PVP	16
Ag(COOR)	Termólisis		18
Ag(COOCH ₃)	Acetaldehido	HDA	20b
Ag(COOCH ₃)	OLA	OLA	20a
[Ag(Mes) ₄]	Termólisis	HDA	21
AgNO ₃	Ac. Ascórbico	CTAB	22
AgNO ₃	N ₂ H ₄ ·H ₂ O	AOT	24
AgNO ₃	Radiación UV	PVP	26
AgNO ₃	Radiación UV	PEG	30
[Ag(C ₆ F ₅) ₃]		HDA	8

APS = aminopropiltrióxido de silano, PVP = polivinilpirrolidona, HDA = hexadecilamina, OLA = oleilamina, CTAB = Bromuro de cetil trimetil amonio, AOT = bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio, PEG = polietilenglicol.

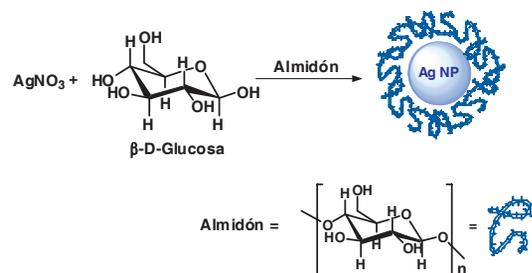


Figura 3. Método de síntesis de nanopartículas de plata empleando reactivos respetuosos con el medio ambiente.

finas de plata metálica (espejo de plata). Es un proceso de reducción del complejo [Ag(NH₃)₂]⁺ en disolución por la acción de aldehidos y azúcares reductores. En el caso de la síntesis de nanopartículas de plata se emplean concentraciones menores y ultrasonidos para producir disoluciones coloidales.

Un interesante método de síntesis de nanopartículas de plata es el que ha desarrollado el grupo del Profesor Liz-Marzán. En este caso se ha empleado dimetilformamida (DMF) como disolvente y como agente reductor frente a sales de plata en diferentes condiciones de reacción.^[16] Así, se han conseguido nanopartículas de diferentes tamaños empleando aminopropiltrióxido de silano (APS) o polivinilpirrolidona (PVP) como agentes estabilizantes o incluso nanoprismas de plata (Figura 4).

Como se ha mencionado anteriormente se puede prevenir la agregación de las nanopartículas en disolución mediante el empleo de agentes estabilizantes. Uno de los métodos más

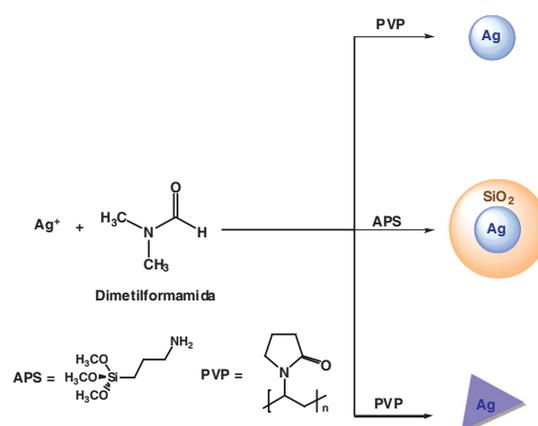
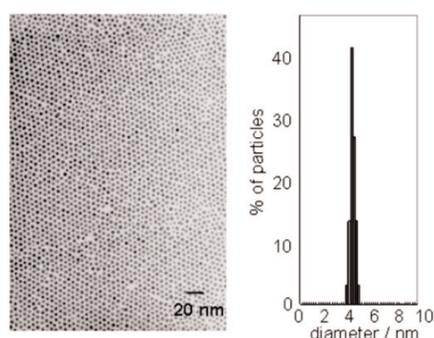


Figura 4. Síntesis de nanopartículas de plata empleando DMF como agente reductor. Cuando se emplea el polímero PVP como agente reductor se pueden obtener nanopartículas (arriba) o nanoprismas (abajo) de plata. Cuando se emplea APS se obtienen nanopartículas de plata rodeadas de una capa de sílice (centro).

habituales es el empleo de ligandos orgánicos de cadena alquímica larga con grupos funcionales como tioles,^[17] carboxilatos,^[18] fosfinas oxidadas^[19] o aminas.^[20] El proceso de formación de las nanopartículas suele ser similar al anteriormente descrito, es decir, reducción de una sal de plata en presencia de un agente reductor. Sin embargo, el uso de estos agentes permite, por un lado, evitar la agregación de las nanopartículas en disolventes orgánicos y, por otro, ejercer un control preciso sobre su tamaño, su forma y su monodispersidad mediante la modificación de las condiciones de reacción. Un ejemplo curioso, es la síntesis de nanopartículas de plata de pequeño tamaño (2.8 – 15.4 nm) a partir alquilcarboxilatos de plata mediante termólisis. En este proceso no se requiere el concurso de agentes reductores químicos y el propio ligando carboxilato actúa como agente estabilizante de las nanopartículas formadas. (Figura 5) Otro ejemplo interesante es la síntesis de nanopartículas de plata a partir de la sal acetato de plata y el ligando hexadecilamina que actúa como disolvente y agente estabilizante al mismo tiempo, en presencia de acetaldehído como agente reductor.^[20b]

Figura 5. Nanopartículas de plata de tamaño muy pequeño (aprox. 4 nm) preparadas a partir de la termólisis de [Ag(C₁₃H₂₇CO₂)]. (Adaptada de la referencia 18a con permiso de *The Royal Society of Chemistry*)

El empleo de altas temperaturas permite emplear los ligandos alquímicos de cadena larga como disolvente y agente estabilizante al mismo tiempo. Utilizando un método de inyección rápida de un compuesto organometálico como [Ag(Mes)₄] (Mes=mesitil) en una disolución de hexadecilamina a 300°C se pueden obtener nanopartículas de plata de unos 8.5 nm de diámetro en un proceso de termólisis.^[21]

También se han desarrollado métodos de síntesis de nanopartículas de plata mediante el uso de micelas o micelas inversas. Estas entidades supramoleculares formadas a partir de surfactantes se pueden considerar como nanoreactores en los que se puede producir la reacción de reducción de una sal de plata en presencia de un agente reductor químico como ácido ascórbico,^[22] NaBH_4 ^[23] o $\text{N}_2\text{H}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$.^[24] Algunos de los surfactantes más empleados en la síntesis de nanopartículas de plata son CTAB (Bromuro de cetil trimetil amonio) y AOT (bis(2-etilhexil)sulfosuccinato de sodio). Cuando se emplea el surfactante AOT en una mezcla dodecano/agua se pueden sintetizar nanopartículas de plata por reducción de nitrato de plata con hidracina en el interior de las micelas inversas formadas.^[24c] (Figura 6)

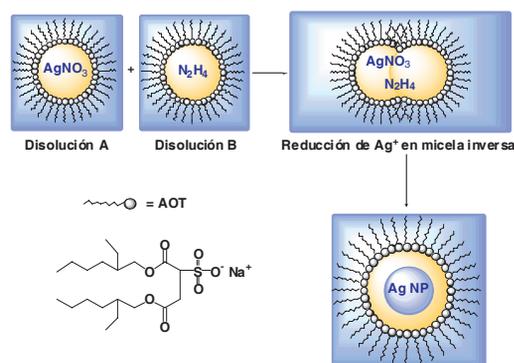


Figura 6. Síntesis de nanopartículas de plata empleando micelas inversas de AOT formadas en una mezcla dodecano/agua.

El grupo de la Profesora Murphy ha desarrollado un método de síntesis de nanoestructuras de plata unidimensionales (nanobarras o nanocables) empleando micelas formadas con el surfactante CTAB en un proceso en dos pasos denominado "seed-mediated growth" (crecimiento mediante semillas). Este método parte de la síntesis inicial de nanopartículas de plata de 4 nm (semillas) por reducción de AgNO_3 con NaBH_4 en presencia de citrato de sodio. A partir de estas nanopartículas de plata, la adición de AgNO_3 , ácido ascórbico como agente reductor, NaOH y CTAB como plantilla micelar permite la obtención de nanobarras y nanocables de plata.^[22] (Figura 7)

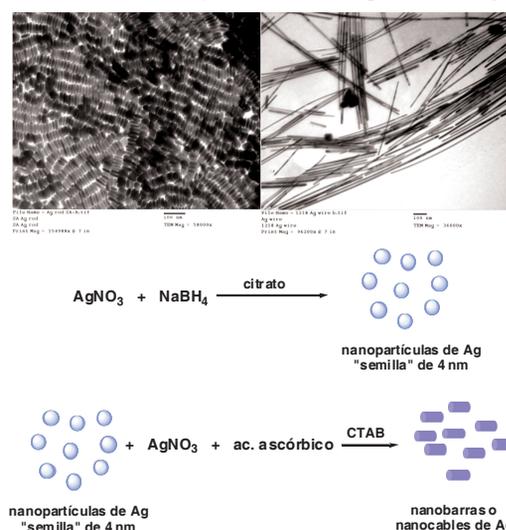


Figura 7. Micrografías de microscopía de transmisión electrónica de nanobarras y nanocables de plata. Síntesis de nanobarras y nanocables de plata empleando micelas de CTAB. (Micrografías adaptadas de la referencia 22a con permiso de *The Royal Society of Chemistry*)

Aunque la síntesis y el estudio de propiedades de nanopartículas de plata posee un gran interés, una de las vías de trabajo más importantes en este campo es la preparación de nuevos nanomateriales basados en este metal. Para ello se han empleado multitud de matrices que estabilizan las nanopartículas de plata y que permiten que éstas mantengan o modifiquen sus propiedades como por ejemplo polímeros orgánicos o recubrimientos de sílice.

El polímero poli(vinil pirrolidona) (PVP) es uno de los más ampliamente usados como agentes estabilizantes de nanopartículas metálicas.^[25] Existen también un buen número de publicaciones en el que este polímero se ha empleado en la síntesis de nanopartículas de plata. Así, una de las primeras síntesis consistió en la fotoreducción de AgNO_3 en presencia de PVP como agente estabilizante empleando radiación UV de 243 nm. Con este método se pueden obtener nanopartículas de plata entre 15 y 22 nm en función de la relación molar entre AgNO_3 y PVP.^[25b] Posteriormente se han descrito diferentes métodos en los que PVP actúa como agente estabilizante de nanopartículas de plata sintetizadas mediante reducción de sales de plata con distintos agentes reductores químicos como bitartrato potásico,^[25c] o DMF,^[16b] e incluso empleando microondas y el propio PVP como agente reductor.^[25d] También se ha empleado PVP como estabilizante en reacciones de reducción de AgNO_3 con polioles (método polioli) que conduce a la síntesis de nanoesferas, nanocubos, nanobarras o nanocables de plata (Figura 8). En general, el estudio de los parámetros que afectan a las reacciones y, en especial, la concentración del polímero estabilizante, permite ejercer un gran control sobre el tamaño y la forma de las nanopartículas de plata.^[25e-f]

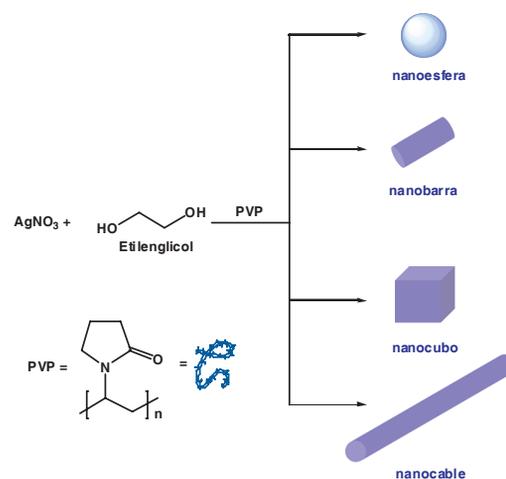


Figura 8. Diferentes nanoestructuras de plata sintetizadas mediante la reducción de nitrato de plata en etilenglicol, empleando polivinilpirrolidona como agente estabilizante.

Otros polímeros empleados en la síntesis de nanopartículas de plata como agentes estabilizantes son poliacrilatos,^[26] poli(vinil alcohol),^[27] poliacrilonitrilo,^[28] poliacrilamida^[29] o poli(etilenglicol).^[30] Otro tipo de polímeros de interés en la estabilización de nanopartículas de plata son los dendrímeros.^[31] Se trata de macromoléculas tridimensionales con estructura arborescente. Este tipo de moléculas puede estabilizar las nanopartículas de plata mediante mecanismos diferentes: el primero consiste en la estabilización estérica mediante la interacción con los grupos funcionales de los dendrímeros dando lugar a una estabilización similar a la de los

Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas.

polímeros no arborescentes; el segundo método consiste en la estabilización de nanopartículas de plata muy pequeñas en el interior de los dendrímeros lo que produce su encapsulación. (Figura 9)

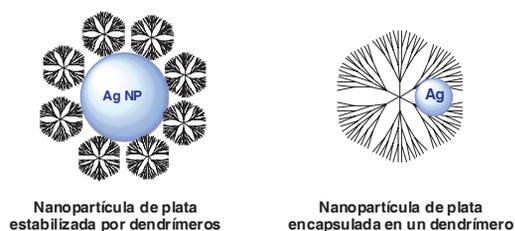


Figura 9. Nanopartículas de plata estabilizadas mediante el empleo de dendrímeros.

Mediante la aplicación del método de preparación de nanopartículas de plata mediante el empleo de DMF como agente reductor se han preparado nanopartículas de plata recubiertas de sílice (SiO_2) o de óxido de titanio (TiO_2). Estos recubrimientos confieren una gran estabilidad a las nanopartículas y las hacen estables durante meses.^[16]

Método organometálico

Además de todos los métodos anteriormente descritos nuestro grupo de investigación se ha centrado en el desarrollo de un nuevo método para la síntesis de nanopartículas de plata. Este método organometálico ha sido ampliamente estudiado por el grupo del Dr. Chaudret para la síntesis de nanopartículas de un buen número de metales y de óxidos metálicos.^[32]

Como ya se ha comentado al inicio de este apartado la síntesis de nanopartículas requiere métodos que permitan controlar el tamaño y la forma de las nanopartículas. Además, una gran cantidad de átomos presentes en las nanopartículas son átomos superficiales con lo que la naturaleza de la superficie de las nanopartículas influirá en gran medida en sus propiedades. Por tanto, también es necesario ejercer un control sobre la superficie.

En este sentido, los métodos de reducción química de sales metálicas con reductores químicos fuertes como NaBH_4 presentan, en general, poca variabilidad en cuanto al control de forma. Los métodos que emplean micelas inversas sí permiten ejercer un gran control sobre el tamaño y la forma (esferas, cables, cubos) pero la presencia de agua y sales puede modificar la superficie de las nanopartículas mediante pasivación, lo que puede cambiar su reactividad y sus propiedades.

Los compuestos organometálicos son susceptibles de descomponerse empleando condiciones muy suaves de reacción dando lugar a la formación de nanopartículas metálicas en presencia de agentes estabilizantes. Además, el desplazamiento de ligandos orgánicos de la esfera de coordinación de los metales deja a estos la posibilidad de constituir nano-objetos cuyas superficies están casi libres de contaminantes químicos.

En nuestro caso hemos llevado a cabo la síntesis de nanopartículas de plata mediante el empleo del precursor organometálico $[\text{Ag}(\text{C}_6\text{F}_5)]$. La síntesis y caracterización de compuestos organometálicos de plata u oro con ligandos perhalofenilo es una de las líneas de investigación más fructíferas de nuestro grupo de investigación.^[33] Estos ligandos confieren la estabilidad necesaria como para poder manejar los compuestos con cierta facilidad pero su exposición larga a

temperatura ambiente y/o a la humedad conducen a su descomposición. Así, la reacción de este precursor con el agente estabilizante hexadecilamina (HDA) en tolueno a temperatura de reflujo conduce a la obtención de una disolución coloidal amarilla intensa de nanopartículas de plata (Figura 10).^[8]

Estas nanopartículas se han caracterizado empleando diversas técnicas. El espectro de UV muestra una banda correspondiente al plasmón superficial a 412 nm lo que está de acuerdo con la existencia de nanopartículas esféricas de tamaño pequeño. Este resultado se confirma mediante microscopía de transmisión electrónica (TEM) observándose nanopartículas uniformes de 9.8 nm de tamaño (Figura 11). Su naturaleza cristalina se confirma mediante difracción de rayos X de polvos donde se obtiene el patrón característico de la plata metálica con estructura cúbica centrada en las caras.

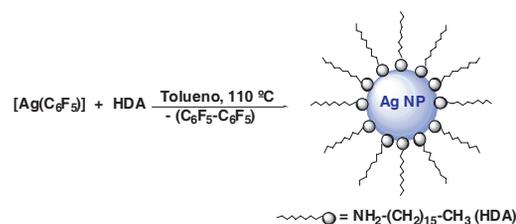


Figura 10. Método organometálico de síntesis de nanopartículas de plata

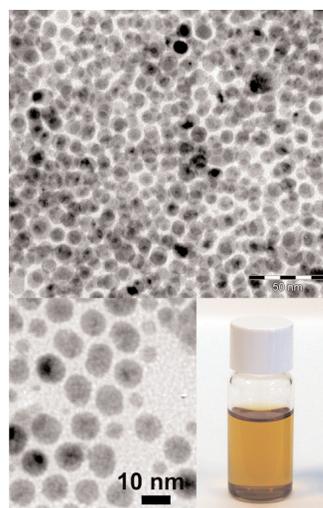


Figura 11. Micrografías de microscopía de transmisión electrónica de las nanopartículas de plata sintetizadas mediante el empleo del precursor organometálico $[\text{Ag}(\text{C}_6\text{F}_5)]$ e imagen de una disolución coloidal de las nanopartículas.

El mecanismo de formación de estas partículas estaría de acuerdo con la reducción de los iones Ag^+ a $\text{Ag}(0)$ y la oxidación de las especies C_6F_5^- a $\text{C}_6\text{F}_5-\text{C}_6\text{F}_5$ tal y como se observa mediante resonancia magnética nuclear. La presencia de HDA evita la agregación dando lugar a las nanopartículas de plata.

Propiedades bactericidas de las nanopartículas de plata

Como se ha mencionado en la introducción de este trabajo, el efecto antimicrobiano de las sales de plata es conocido desde el siglo XIX. En estudios realizados en la actualidad se ha establecido la plata como "oligodinámica" debido a su capacidad para producir un efecto bactericida a concentraciones muy bajas. Esta característica de los iones Ag^+ se debe a su gran reactividad frente a sustancias como proteínas, enzimas, ADN,

ARN, etc. debido a las interacciones que se producen frente a grupos funcionales de tipo tiol, carboxilato, fosfato, hidroxilo, imidazol, indol o amina. Esta interacción se puede producir de manera sencilla o combinada lo que puede provocar una serie de eventos que interfieren en los procesos microbianos.^[7]

Por su parte, el efecto bactericida de las nanopartículas de plata se conoce también desde hace tiempo pero el mecanismo de acción de las mismas se ha estudiado recientemente, aunque sigue sin conocerse completamente. Por ejemplo, el modo de interacción posible entre las nanopartículas de plata y diferentes bacterias gram-negativas ha sido estudiado en profundidad empleando la técnica *High Angle Annular Dark Field (HAADF) Scanning Electron Transmission Microscopy (STEM)* que permite observar las imágenes a escala nanométrica y con un alto contraste.^[34] En este estudio se ha observado un efecto bactericida muy fuerte cuando las nanopartículas de plata poseen un tamaño entre 1 y 10 nm. Las nanopartículas aparecen unidas a la membrana celular de las bacterias provocando modificaciones en la permeabilidad y en la respiración de la bacteria. Los autores proponen que, además, las nanopartículas de plata de tamaño tan pequeño pueden penetrar en el interior de la bacteria dañando compuestos que poseen grupos funcionales basados en azufre o fósforo, como por ejemplo el ADN. Finalmente, como efecto complementario a la acción bactericida, las nanopartículas de plata desprenden de su superficie iones Ag^+ que contribuyen al efecto bactericida del mismo modo que los iones Ag^+ procedentes de las sales de plata.

Los mismos autores han estudiado la interacción de nanopartículas de plata de diferente tamaño con el virus HIV-1.^[35] De la misma manera que en el estudio anterior se observa que sólo las nanopartículas en el intervalo de tamaño entre 1 y 10 nm aparecen unidas al virus. La interacción se produce entre las nanopartículas de plata y la glicoproteína gp120 bloqueando así la capacidad del virus de unirse a células receptoras.

Por otro lado el grupo del Profesor Che ha realizado recientemente un estudio^[36] que se basa en el análisis proteómico del modo de acción de nanopartículas de plata de 9.3 nm. Este estudio concluye que las nanopartículas desestabilizan la membrana externa de las bacterias *E. coli*, colapsan el potencial de membrana plasmática y merman el nivel de ATP intracelular de un modo similar al de los iones Ag^+ . También se observa que, mientras que los iones de plata procedentes de

la sal AgNO_3 producen un efecto bactericida empleando concentraciones a nivel micromolar, las nanopartículas de plata muestran un comportamiento bactericida a concentraciones a nivel nanomolar. En un último estudio, estos autores han mostrado que las nanopartículas de plata con una superficie parcialmente oxidada podrían ser transportadores de iones Ag^+ quimisorbidos en cantidades suficientes como para producir un efecto bactericida, mientras que las nanopartículas de plata sintetizadas bajo atmósfera de nitrógeno no presentan actividad bactericida.^[37]

En nuestro caso, se ha llevado a cabo un análisis de la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata sintetizadas mediante el método organometálico, a partir del precursor $[\text{Ag}(\text{C}_6\text{F}_5)]$, frente a los microorganismos: *Escherichia coli* ATCC 25922, *Staphylococcus aureus* ATCC 25923 and *Listeria monocytogenes* CECT 4032. Estos microorganismos resultan de gran importancia desde el punto de vista médico y de seguridad alimentaria. Se han empleado estas nanopartículas ya que cumplen el requisito anteriormente descrito de tener un tamaño entre 1 y 10 nm y porque, además, el método organometálico conduce a nanopartículas de superficies poco contaminadas.

Para dilucidar la actividad antimicrobiana de las nanopartículas de plata se han determinado dos parámetros como son la Concentración Mínima Inhibitoria (CMI), que es la concentración mínima de nanopartículas necesaria para la inhibición del crecimiento de los microorganismos, y por otro lado, la Concentración Bactericida Mínima (CMB), que es la concentración mínima de nanopartículas necesaria para eliminar un 99.9% o más del inóculo bacteriano inicial a las 24 h de contacto entre las nanopartículas y el microorganismo. También se han llevado a cabo estudios de curvas de muerte que muestran la evolución de los microorganismos *E. coli* y *S. aureus* a diferentes tiempos durante 24 horas en presencia de diferentes cantidades de nanopartículas de plata.

Los valores de CMI y CMB obtenidos para la actividad de las nanopartículas de plata frente a los tres microorganismos son muy bajos (12.5 – 25 $\mu\text{g}/\text{ml}$) lo que indica una muy buena actividad bacteriostática y bactericida de las nanopartículas, especialmente frente a *E. coli*. La actividad bactericida de las nanopartículas queda también claramente reflejada en las curvas de muerte, en las que se observa una fuerte actividad bactericida cuando se emplean concentraciones de nanopartículas

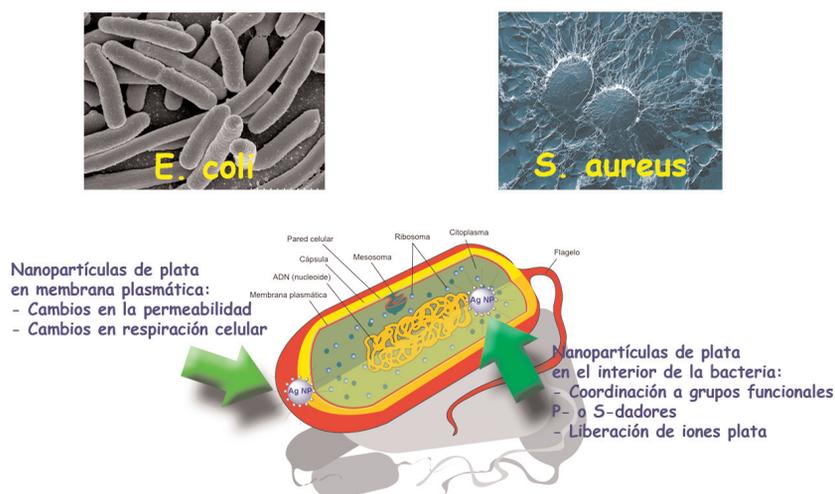


Figura 12. Micrografías de microscopía electrónica de barrido de los microorganismos *E. coli* y *S. aureus*. Esquema de la actuación de las nanopartículas de plata sobre una bacteria.

Nanopartículas de plata: métodos de síntesis en disolución y propiedades bactericidas.

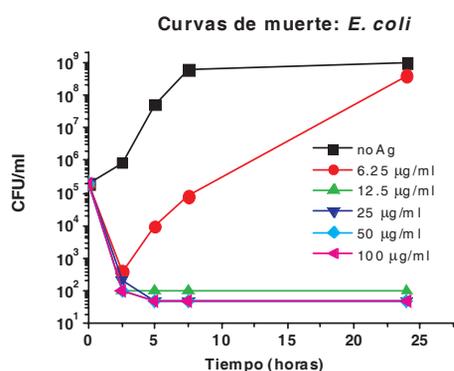


Figura 13. Curva de muerte de *E. coli* frente a diferentes cantidades de nanopartículas de plata.

de plata mayores de 12.5 o 25 µg/ml para *E. coli* y *S. aureus*, respectivamente. Resulta especialmente interesante el caso de *E. coli*, cuya eliminación resulta casi completa después de su exposición al agente bactericida durante solamente 2.5 horas.

Aplicaciones biomédicas de las nanopartículas de plata

Además de la propiedad bactericida de las nanopartículas de plata que es la más estudiada, existen otras propiedades biomédicas de interés centradas en el uso de nanopartículas de plata. Así, existen diversos trabajos en los que se ha estudiado la capacidad antiviral o fungicida de éstas nanopartículas. Por ejemplo, se ha estudiado la inhibición de la replicación del virus HIV-1^[38] o la inhibición del crecimiento de levadura en presencia de nanopartículas de plata.^[39] En el caso de la actividad frente al virus HIV-1 los autores describen que el empleo de concentraciones de nanopartículas de plata entre 0.5 y 50 µM conduce a una actividad anti-retroviral y, además, observan un potente efecto en la inhibición de la replicación del virus con una concentración 50 µM de nanopartículas de plata. Por otro lado, se ha descrito la capacidad fungicida de nanopartículas de plata de aproximadamente 13.4 nm de diámetro en concentraciones entre 6.6 y 33 nM frente a levadura. La comparación de la inhibición del crecimiento de levadura que producen estas nanopartículas con la de un control de itraconazol muestra una actividad similar a una concentración 33 nM de nanopartículas, pero éstas siguen mostrando una actividad inhibitoria incluso a bajas concentraciones por debajo, incluso, de 13.2 nM.

Una de las propiedades más importantes desde el punto de vista de su potencial aplicación es el empleo de nanopartículas de plata como agente cicatrizante.^[40] Se ha llevado a cabo un estudio en el que se ha observado que la actividad cicatrizante de las nanopartículas de plata insertadas en los vendajes es mayor que la del compuesto sulfadiazina de plata, ampliamente usado para este objetivo. El estudio muestra que las nanopartículas de plata, además de sus propiedades antimicrobianas son capaces de controlar procesos inflamatorios mediante la inhibición de citoquinas pro-inflamatorias.

Por otro lado, de acuerdo con informes de investigación de mercados "Las nanopartículas de plata están emergiendo como una de las categorías de producto de mayor crecimiento en la industria nanotecnológica".^[41] Las propiedades biomédicas, especialmente las propiedades antimicrobianas de las nanopartículas de plata han dado lugar en los últimos años al desarrollo de múltiples aplicaciones en diversos campos.

En el campo de la biomedicina se están desarrollando mul-

titud de instrumentos y materiales que contienen o están recubiertos de nanopartículas de plata como por ejemplo: vendajes y materiales relacionados (agente cicatrizante), instrumentos quirúrgicos, catéteres o prótesis de huesos.^[42] A modo de ejemplo, se han desarrollado implantes de titanio recubiertas mediante la técnica de *co-sputtering* con nanopartículas de plata e hidroxiapatita con el objeto de mejorar sus propiedades bactericidas. Los resultados muestran que hay una reducción significativa en la adhesión de bacterias (*S. Aureus* y *S. Epidermidis*) a la superficie del implante. También se ha realizado un estudio de biocompatibilidad en el que se muestra que este recubrimiento no es tóxico frente a los precursores de células óseas.^[43]

En aplicaciones cotidianas caben destacar las aplicaciones desarrolladas en consumibles diarios como detergentes, purificadores de agua o pinturas.^[44] También se han incorporado nanopartículas de plata en fibras textiles para manufactura de prendas de vestir^[45] o en lavadoras y frigoríficos que incorporan nanopartículas de plata en su interior.

Efectos sobre la salud y el medioambiente

Es importante señalar que la exposición del cuerpo humano a las nanopartículas de plata es cada vez mayor. Tradicionalmente se ha pensado que, exceptuando la enfermedad argiria (cambio de color de la piel por exposición continuada a la plata), la plata es relativamente no tóxica para las células de los mamíferos. En cualquier caso y tal y como se ha mencionado en este trabajo, las nanopartículas de plata poseen propiedades diferentes a la plata en estado masivo y, por tanto, es necesario investigar sobre las implicaciones toxicológicas que conllevan su empleo, especialmente en el caso del desarrollo de aplicaciones de uso cotidiano de las nanopartículas.^[46] En este sentido, recientemente se ha llevado a cabo una revisión sobre los modos de interacción de las nanopartículas de plata con los tejidos humanos y las rutas principales de exposición (sistema respiratorio, piel, tracto intestinal y otros tejidos). En estos estudios se pone de manifiesto que las nanopartículas de plata pueden presentar citotoxicidad a través de la interacción de las nanopartículas con proteínas y enzimas a nivel intracelular. Los autores sugieren que es necesario un mayor esfuerzo en la investigación desde un punto de vista médico sobre los efectos sobre la salud de las nanopartículas al mismo tiempo que se siguen desarrollando un gran número de aplicaciones.

Otro aspecto de gran interés es el impacto que las nanopartículas en general y, las de plata en particular, podrán generar en el futuro sobre el medioambiente. El empleo de nanopartículas de plata en aplicaciones cotidianas como, por ejemplo, en textiles o electrodomésticos, puede producir un efecto de aumento de concentración de nanopartículas en aguas residuales. Esta situación choca frontalmente con el empleo de bacterias nitrificantes en la depuración de aguas residuales ya que el aumento de la concentración de nanopartículas de plata produciría un efecto bactericida sobre estas nanopartículas beneficiosas disminuyendo su capacidad.^[47]

Conclusiones

Existen multitud de métodos químicos en disolución para la síntesis de nanopartículas de plata. La experiencia ya adquirida en este campo permite diseñar nanomateriales basados en

plata con un tamaño y una forma determinada o con un recubrimiento específico que lo haga interesante para su posterior aplicación práctica. Sus propiedades bactericidas son muy interesantes en diversos campos de aplicación y su mecanismo de actuación sigue siendo una línea de investigación muy activa. Los últimos estudios realizados sugieren que el mecanismo de acción de las nanopartículas de plata como agente bactericida es similar al que presentan las sales de plata, pero empleando concentraciones muy inferiores en las primeras. También parece ser que la actividad bactericida que presentan las nanopartículas está directamente ligada a la presencia de iones Ag^+ quimisorbidos en la superficie de las mismas, probablemente producidos por una oxidación parcial de la superficie de las nanopartículas. Así, una de las grandes ventajas de las nanopartículas de plata es que se comportan como nano-transportadores de iones Ag^+ que se dosifican de manera estable en el tiempo. En este sentido los compuestos organometálicos de plata pueden ser precursores de gran interés ya que la síntesis de nanopartículas de plata se puede llevar a cabo empleando condiciones de reacción muy suaves lo que a su vez permite un gran control sobre su cinética de formación. Además, la ausencia de agentes reductores químicos conduce a la obtención de superficies no contaminadas lo que las hace muy interesantes desde el punto de vista de su aplicación práctica.

Agradecimientos

El autor agradece a los proyectos de investigación D.G.I.(MEC)/FEDER (CTQ2007-67273-C02-02) y European Commission, Interreg III A (NANORET, I3A-7-341-O) por el apoyo económico recibido. También desea expresar su agradecimiento a los miembros del grupo de investigación: Prof. Dr. Antonio Laguna, Dr. Eduardo J Fernández, Dr. José M. López de Luzuriaga, Dra. M. Elena Olmos y Jorge García; a la Prof. Carmen Torres por los estudios de actividad bactericida y a los Dres. Bruno Chaudret y Katerina Soulantica.

Bibliografía

- [1] a) The Chemistry of Nanomaterials. Synthesis, Properties and Applications Vols. 1 and 2 (Eds: C. N. R. Rao, A. Müller, A. K. Cheetham). Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2004**. b) Nanomaterials Chemistry. Recent Developments and New Directions (Eds: C. N. R. Rao, A. Müller, A. K. Cheetham). Wiley-VCH Verlag, Weinheim, **2007**.
- [2] a) C. Burda, X. Chen, R. Narayanan, M. A. El-Sayed, *Chem. Rev.*, **2005**, *105*, 1025–1102. b) B. L. Cushing, V. L. Koleschneko, C. J. O'Connor, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 3893–3946.
- [3] a) H. J. Klaseen, Burns, **2000**, *26*, 117-130. b) H. J. Klaseen, *Burns*, **2000**, *26*, 131–138.
- [4] D. J. Barber, I. C. Freestone, *Archaeometry*, **1990**, *32*, 33–45.
- [5] a) J. Pérez-Arategui, A. Larrea, *Trends Anal. Chem.*, **2003**, *22*, 327–329. b) Museu de Ceràmica de Barcelona, comunicación personal.
- [6] L. M. Liz-Marzán, *Materials Today*, Feb **2004**, 26–31.
- [7] L. S. Nair, C. T. Laurencin, *J. Biomed. Nanotechnol.* **2007**, *3*, 301–316.
- [8] E. J. Fernández, J. García-Barrasa, A. Laguna, J. M. López-de-Luzuriaga, M. Monge, C. Torres, *Nanotechnology*, **2008**, *19*, 185602 (6pp)
- [9] D. D. Evanoff, Jr., G. Chumanov, *ChemPhysChem*, **2005**, *6*, 1221–1231.
- [10] P. C. Lee, D. J. Meisel, *Phys. Chem.*, **1982**, *86*, 3391–3395.
- [11] J. A. Creighton, C. G. Blatchford, M. G. Albrecht, *J. Chem. Soc. Farad. Trans. II*, **1979**, *75*, 790–798.
- [12] K. P. Velikov, G. E. Zegers, A. van Blaaderen, *Langmuir*, **2003**, *19*, 1384–1389.
- [13] a) L. K. Kurihara, G. M. Chow, P. E. Schoen, *Nanostruct. Mater.*, **1995**, *5*, 607–613. b) J. A. Jacob, S. Kapoor, N. Biswas, T. Mukherjee, *Colloids Surf., A Physicochem. Eng. Aspects*, **2007**, *301*, 329–334.
- [14] P. Raveendran, J. Fu, S. L. Wallen, *J. Am. Chem. Soc.*, **2003**, *125*, 13940–13941.
- [15] Y. D. Yin, Z. Y. Li, Z. Y. Zhong, B. Gates, Y. N. Xia, *J. Mater. Chem.*, **2002**, *12*, 522–527.
- [16] a) I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 83–90. b) I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, *Langmuir*, **2002**, *18*, 2888–2894. c) I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzán, *Nano Lett.*, **2002**, *2*, 903–905. d) I. Pastoriza-Santos, D. S. Koktysh, A. A. Mamedov, M. Giersig, N. A. Kotov, L. M. Liz-Marzán, *Langmuir*, **2000**, *16*, 2731–2735.
- [17] a) M. Brust, C. J. Kiely, *Colloids Surf. A Phys. Eng. Aspects*, **2002**, *202*, 175–186. b) M. M. Oliveira, D. Ugarte, D. Zanchet, A. J. G. Zarbin, *J. Colloid Interface Sci.*, **2005**, *292*, 429–435. c) C. A. Bauer, F. Stellacci, J. W. Perry, *Top. Catal.*, **2008**, *47*, 32–41.
- [18] a) M. Yamamoto, M. Nakamoto, *J. Mat. Chem.*, **2003**, *13*, 2064–2065. b) Y. Kashiwagi, M. Yamamoto, M. Nakamoto, *J. Colloid Interface Sci.*, **2006**, *300*, 169–175.
- [19] M. Green, N. Allsop, G. Wakefield, P. J. Dobson, J. L. Hutchison, *J. Mat. Chem.*, **2002**, *12*, 2671–2674.
- [20] a) H. Hiramoto, F. E. Osterloh, *Chem. Mater.*, **2004**, *16*, 2509–2511. b) S. Nath, S. Praharaj, S. Panigrahi, S. Kundu, S. K. Ghosh, S. Basu, T. Pal, *Colloids Surf. A Phys. Eng. Aspects*, **2006**, *274*, 145–149.
- [21] S. D. Bunge, T. J. Boyle, T. J. Headley, *Nano Lett.*, **2003**, *3*, 901–905.
- [22] a) N. R. Jana, L. Gearheart, C. J. Murphy, *Chem. Commun.*, **2001**, 617–618. b) C. J. Murphy, N. R. Jana, *Adv. Mat.*, **2002**, *14*, 80–82.
- [23] J. P. Cason, K. Khanbaswadkar, C. B. Roberts, *Ind. Eng. Chem. Res.*, **2000**, *39*, 4749–4755.
- [24] a) M. P. Pileni, *Pure Appl. Chem.*, **2000**, *72*, 53–65. b) M. Maillard, S. Giorgio, M. P. Pileni, *J. Phys. Chem. B.*, **2003**, *107*, 2466–2470. c) W. Zhang, X. Qiao, J. Chen, H. Wang, *J. Colloid Interface Sci.*, **2006**, *302*, 370–373.
- [25] a) Y. Sun, Y. Xia, *Science*, **2002**, *298*, 2176–2179. b) H. Huang, X. P. Ni, G. L. Loy, C. H. Chew, K. L. Tan, F. C. Loh, J. F. Deng, G. Q. Xu, *Langmuir*, **1996**, *12*, 909–912. c) Y. Tan, X. Dai, Y. Li, D. Zhu, *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, 1069–1075. d) R. He, X. Qian, J. Yin, Z. Zhu, *J. Mater. Chem.*, **2002**, *12*, 3783–3786. e) Y. Sun, Y. Xia, *Adv. Mat.*, **2002**, *14*, 833–837. f) B. Wiley, Y. Sun, B. Mayers, Y. Xia, *Chem. Eur. J.*, **2005**, *11*, 454–463.
- [26] Z. Q. Zhang, R. C. Patel, R. Kothari, C. P. Johnson, S. E. Friberg, P. A. Aikens, *J. Phys. Chem. B*, **2000**, *104*, 1176–1182.
- [27] Q. Yang, F. Wang, K. B. Tang, C. R. Wang, Z. W. Chen, Y. T. Qian, *Mater. Chem. Phys.*, **2002**, *78*, 495–500.
- [28] Z. P. Zhang, M. Y. Han, *J. Mater. Chem.*, **2003**, *13*, 641–643.
- [29] M. Cheng, L. Wang, J. Han, J. Zhang, Z. Lin, D. Qian, *J. Chem. Phys. B*, **2006**, *110*, 11224–11231.
- [30] K. Mallick, M. J. Witcomb, M. S. Scurrill, *Mater. Sci. Eng., C*, **2006**, *26*, 87–91.
- [31] a) X. Sun, S. Dong, E. Wang, *Macromolecules*, **2004**, *37*,

Nanop rticulas de plata: m todos de s ntesis en disoluci n y propiedades bactericidas.

- 7105–7108. b) W. Lesniak, A. U. Bielinska, K. Sun, K. W. Janczak, X. Shi, J. R. Baker, Jr., L. P. Balogh, *Nano Lett.*, **2005**, *5*, 2123–2130. c) J. Zheng, R. M. Dickson, *J. Am. Chem. Soc.*, **2002**, *123*, 13982–13983.
- [32] a) K. Philippot, B. Chaudret, *C. R. Chimie*, **2003**, *6*, 1019–1034. b) B. Chaudret, *C. R. Physique*, **2005**, *6*, 117–131. c) M. Monge, M. L. Kahn, A. Maisonnat, B. Chaudret, *Angew. Chem., Int. Ed.*, **2003**, *42*, 5321–5324.
- [33] M. C. Gimeno, A. Laguna, en *Silver and Gold. Comprehensive Coordination Chemistry II*. (Eds. J. A. MacClevarty, T. J. Meyer). Elsevier Pergamon. New York. **2003**, *6*, 911–1145.
- [34] J. R. Morones, J. L. Elechiguerra, A. Camacho, K. Holt., J. B. Kouri, J. T. Ram rez, M. J. Yacaman, *Nanotechnology*, **2005**, *16*, 2346–2353.
- [35] J. L. Elechiguerra, J. L. Burt, J. R. Morones, A. Camacho-Bragado, X. Gao, H. H. Lara, M. J. Yacaman, *J. Nanobiotechnology* **2005**, *3*:6.
- [36] C. N. Lok, C. M. Ho, R. Chen, Q. Y. He, W. Y. Yu, H. Sun, P. K. H. Tam, J. F. Chiu, C. M. Che, *J. Proteome Res.* **2006**, *5*, 916–924.
- [37] C. N. Lok, C. M. Ho, R. Chen, Q. Y. He, W. Y. Yu, H. Sun, P. K. H. Tam, J. F. Chiu, C. M. Che, *J. Biol. Inorg. Chem.*, **2007**, *12*, 527–534.
- [38] Sun R. W.-Y. Sun, R. Chen, N. P.-Y. Chung, C. M. Ho, C. L. S. Lin, C. M. Che, *Chem. Commun.* **2005**, 5059–5051.
- [39] J. S. Kim, E. Ku, K. N. Yu, J. Kim, S. J. Park, H. J. Lee, S. H. Kim, Y. K. Park, Y. H. Park, C. Hwang, Y. Kim, Y. Lee, D. H. Jeong, M. Cho, *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine*, **2007**, *3*, 95–101.
- [40] J. Tian, K. K. Y. Wong, C. M. Ho, C. N. Lok, W. Y. Yu, C. M. Che, J. F. Chiu, P. K. H. Tam, *ChemMedChem*, **2007**, *2*, 129–136.
- [41] <http://www.bournresearch.com>
- [42] a) D. Cheng, J. Yang, Y. Zhao, *Chin. Med. Equip. J.*, **2004**, *4*, 26–32. b) P. Muangman, C. Chuntrasakul, S. Silthram, S. Suvanchote, R. Benjathanung, S. Kittidacha, S. Rueksomtawin, *J. Med. Assoc. Thai.*, **2006**, *89*, 953–958. c) M. S. Cohen, J. M. Stern, A. J. Vanni, R. S. Kelley, E. Baumgart, D. Field, J. A. Libertino, J.A., I. C. Summerhayes, *Surg. Infect.*, **2007**, *8*, 397–403. d) A. B. Lansdown, *Curr. Probl. Dermatol.*, **2006**, *33*, 17–34. e) Z. Zhang, M. Yang, M. Huang, Y. Hu, J. Xie, *Chin. J. Health Lab. Technol.*, **2007**, *17*, 1403–1406. f) D. Roe, B. Karandikar, N. Bonn-Savage, B. Gibbins, J. P. Rouillet, *J. Antimicrob. Chemother.*, **2008**, *61*, 869–876.
- [43] W. Chen, Y. Liu, H. S. Courtney, M. Bettenga, C. M. Agrawal, J. D. Bumgardner, *J. L. Ong, Biomaterials*, **2006**, *27*, 5512–5517.
- [44] Y. Zhang, J. Sun, *Chin. J. Med. Instrumen.*, **2007**, *31*, 35–38.
- [45] a) H. Y. Lee, H. K. Park, Y. M. Lee, K. Kim, S. B. Park, *Chem. Commun.*, **2007**, 2959–2961. b) N. Vigneshwaran, A. A. Kathe, P. V. Varadarajan, R. P. Nachane, R. H. J. Balasubramanya, *Nanosci. Nanotechnol.*, **2007**, *7*, 1893–1897.
- [46] X. Chen, H. J. Schluessener, *Toxicol. Lett.*, **2007**, *176*, 1–12.
- [47] O. Choi, K. K. Deng, N.-J. Kim, L. Ross, Jr., R. Y. Surampalli, Z. Hu, *Water Res.*, **2008**, *42*, 3066–3074.

PROSPECTS IN CHEMICAL SCIENCES

∞ Celebrating Luis Castedo's 70th Birthday ∞

8:30 – 9:30	Opening Ceremony
9:30 – 10:30	A Tribute to Luis Castedo Esther Domínguez - Universidad del País Vasco Josep Font - Universitat Autónoma de Barcelona Rafael Suau - Universidad de Málaga
10:30 – 11:30	M. Reza Ghadiri - The Scripps Research Institute, US Approaches to Computing with DNA
11:30 – 12:00	Coffee Break
12:00 – 13:00	José Barluenga - Universidad de Oviedo, ES Versatile Metal-Based Processes in Synthesis: From Fischer Carbene Complexes to Late Transition Metal Catalysis
13:30 – 15:30	Lunch Gran Hotel
15:30 – 16:30	Chris Abell - University of Cambridge, UK Playing at The Interface: Fragments and Droplets
16:30 – 17:30	Ben L. Feringa - University of Groningen, NL The Art of Building Small; From Molecules to Molecular Systems
17:30 – 18:15	Coffee Break
18:15 – 19:30	Jean M. Lehn - Universit� Louis Pasteur, FR - Nobel Prize Laureate 1987 Perspectives in Chemistry: From Supramolecular Chemistry to Constitutional Dynamic Chemistry Towards Adaptive Chemistry
21:30	Dinner Hotel San Francisco



Santiago de Compostela • May 29th, 2009
Facultade de Qu mica - Universidade de Santiago de Compostela