"DIVERSOS USOS DEL COMPUESTO NANOPARTICULADO DE DIÓXIDO DE TITANIO FUNCIONALIZADO"

CAMPO DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con las técnicas y principios utilizados en nanotecnología para la manipulación de la materia a nivel atómico y molecular para diversos fines tal como el industrial o el farmacéutico, y más particularmente, está relacionada con **diversos usos del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros como el que se describe en la Patente Mexicana No. 339086.**

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

A lo largo de la historia el uso de los antimicrobianos ha sido recurrente, usándose incluso en las culturas más antiguas. Estas sustancias capaces de eliminar microorganismos se han ido perfeccionando e industrializando hasta nuestra era moderna. Hoy en día, el uso de algunas de dichas sustancias ha sido prohibido en los países desarrollados.

Una sustancia antimicrobiana es aquella que es capaz de eliminar o inhibir el crecimiento de hongos bacterias y parásitos. No contempla las formas vegetativas esporuladas ni a los virus. A esta clasificación pertenecen los antibióticos. No obstante, es importante señalar que no todos los antimicrobianos desarrollados en los siglos pasados han tenido un amplio espectro ni tampoco han contemplado a los virus, las esporas o a las microbacterias.

El hecho histórico que marco la época de los antibióticos fue el descubrimiento de la penicilina que desencadeno una búsqueda intensa de otros compuestos naturales o sintéticos que pudieran utilizarse para tratar otros microorganismos patógenos. Esa búsqueda ha sido más difícil con algunos microorganismos que con otros. Las células bacterianas difieren de las células humanas en muchos aspectos fundamentales, de tal manera que ofrecen más oportunidades de desarrollar nuevos fármacos. En cambio, los hongos, parásitos y virus comparten con las células humanas muchas vías metabólicas y estructuras, ofreciendo a los investigadores menos dianas terapéuticas y conllevan más riesgo de toxicidad para los pacientes

Este desencadenamiento se generó porque a los pocos años del uso de la penicilina, se corroboró que generaba resistencia microbiana, es decir, cepas bacterianas capaces de ser inmunes a ella. Con esto se perdía efectividad en los tratamientos, no sólo para los humanos, sino para el uso pecuario e incluso el agrícola.

Un tratamiento adecuado y a tiempo con antimicrobianos es la diferencia entre vivir o morir, o bien, quedar con discapacidades crónicas. Sin embargo, el uso inadecuado y excesivo de estas sustancias ha creado microorganismos super-resistentes a ellos, y por eso existen antibióticos de

quinta generación. Aun con la aplicación de estas nuevas generaciones de antimicrobianos, hoy en día dichos microorganismos super-resistentes se defienden y no se inhiben ni se eliminan con el uso de un antimicrobiano o incluso mezclas de estos.

De ahí la importancia de un nuevo antimicrobiano, el cual no sólo inhiba o elimine los hongos, bacterias y parásitos, sino que también elimine o inhiba el crecimiento de las micobacterias, esporas o la inactivación de las partículas virales, todos ellos patógenos infecciosos.

Por otro lado, el abuso de grandes cantidades de agentes antimicrobianos en la producción de alimentos y su amplia liberación natural en el medio ambiente a través de las aguas residuales de humanos y animales, así como del agua utilizada en los cultivos agrícolas, tiene graves consecuencias para la salud pública que resultan particularmente evidentes en el caso de las bacterias zoonóticas causantes de enfermedades humanas transmitidas por los alimentos.

Es especialmente preocupante, aunque de importancia cualitativa y cuantitativa todavía incierta, el posible paso de genes de resistencia de las bacterias de origen animal a los patógenos humanos.

Aunado a lo anteriormente descrito, el uso excesivo de plaguicidas en los cultivos también ha contribuido a que la resistencia microbiana haya tenido este desafortunado aceleramiento. Así como los antibióticos hoy son insuficientes para eliminar la carga microbiana de enfermedades infecciosas, también los antisépticos y desinfectantes son poco efectivos para reducir las cargas microbianas de superficies biológicas o inertes. Asimismo, los plaguicidas son insuficiente para combatir las cargas microbianas que aquejan, destruyen cultivos completos y están haciendo que varias especies del reino vegetal se encuentran actualmente en extinción.

El uso de plaguicidas tóxicos en cultivos se suma al arrastre de antibióticos contenido en los desechos de animales que conjuntamente llegan a los mantos acuíferos, de los cuales el ser humano se abastece, siendo este es un problema de alerta mundial.

En razón de lo anterior, es de vital importancia económica para los sectores agrícola y pecuario, así como para la salud humana, la necesidad de uso de un nuevo agente antimicrobiano capaz de tener amplio espectro.

La nanotecnología molecular es un avance tan importante que su impacto mundial podría llegar a ser comparable con la Revolución Industrial, pero con una diferencia destacable, que en el caso de la nanotecnología el enorme impacto se notará en cuestión de unos pocos años.

En el estado de la técnica se encuentran algunos documentos relacionados con la materia de la presente invención, tal es el caso de la Solicitud Internacional de Patente No. PCT/KR02/02142 (correspondiente con la Publicación Internacional No. WO 2003/059070) que describe una composición líquida para promover el crecimiento de plantas, la cual incluye un nanomaterial de dióxido de titanio. Dicha composición contiene, como principal componente, una solución acuosa

que contiene coloides de dióxido de titanio. El dióxido de titanio nanoparticulado tiene un tamaño de partícula tal que puede ser fácilmente absorbido por las plantas. El pH de la solución acuosa se ajusta para prevenir una rápida precipitación del TiO_2 en dicha solución acuosa, previo a la dilución de la solución acuosa con agua para que el TiO_2 tenga una concentración deseada. Asimismo, la composición contiene adyuvantes para el crecimiento de la planta y un surfactante para dispersión. La composición permite un incremento en el rendimiento del cultivo incrementando la eficiencia fotosintética de las plantas, además de permitir el incremento de la actividad bactericida de las plantas contra patógenos. Adicionalmente, la composición permite mejorar el problema de contaminación ambiental provocado por el uso excesivo de fertilizantes bioquímicos, y también contribuye a un aumento en el ingreso de los agricultores.

Como puede verse de lo anterior, la composición presenta el inconveniente que el $Ti0_2$ puro (no funcionalizado) es un material inerte y, a pesar de dicha composición, requiere contar con materiales nutrientes adicionales, presentes en la solución. La solución tiene que ser una solución nutritiva que incluye diferentes óxidos o surfactantes con partículas de $Ti0_2$ en suspensión, lo cual presenta un problema de contaminación a los suelos al ser utilizado, por los óxidos diluidos de metales pesados que son un problema de salud al ser absorbidos por las plantas de consumo humano. Se establece que el $Ti0_2$ tiene actividad bactericida por la propiedad de semiconductor que tiene al ser expuesto a la luz. Se ha demostrado que el $Ti0_2$ no es un mejorador de cultivos por sí solo, pues es un material inerte.

Por otro lado, la patente MX 339086 describe un material nanoparticulado de $Ti0_2$ funcionalizado y acondicionado con extractos herbales y/o frutales con capacidad de inactivar virus y eliminar bacterias, hongos, esporas, micobacterias y tripanosomas. La modificación (funcionalización) a nivel nanométrico en el material de dicha solicitud PCT, le otorga propiedades que lo distinguen del mismo tipo de material sin dichas modificaciones, así como de los compuestos químicos utilizados actualmente para las aplicaciones detectadas hasta el momento.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

Para los efectos de una mejor y más clara comprensión de la presente invención, a lo largo de la descripción se hace referencia de manera indistinta al compuesto nanoparticulado de dióxido de titano como "compuesto nanoparticulado de dióxido de titano funcionalizado, o bien, "compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros", pero en ambos casos se está haciendo referencia al mismo compuesto. Más aún, dicho compuesto nanoparticulado ya se encuentra descrito y protegido en la patente MX 339086.

La presente invención está relacionada con diversos usos del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado mezclado con agua y, opcionalmente, con al menos otro material para

producir composiciones líquidas acuosas con una amplia aplicación microbiana que tienen diferentes usos y propósitos, de tal manera que pueden ser utilizadas en la industria farmacéutica, alimenticia, agrícola, pecuaria y acuícola, así como en la medicina.

El **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** se usa como desinfectante o potabilizador de agua, en donde el porcentaje de dicho compuesto nanoparticulado recomendado para lograr la eliminación de los diferentes microorganismos probados varía dependiendo de la población bacteriana. Es eficaz en la desinfección de agua en muestras de diferentes fuentes con diferentes microorganismos, por ejemplo, mesofílicos aerobios y coliformes fecales y totales, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Aeromonas* y *Escherichia coli*, entre otras, tal como se muestra en el gráfico de la figura 1 de los dibujos que se acompañan, donde dicho compuesto nanoparticulado no afecta los parámetros físico-químicos de control del agua, por lo que el proceso de tratamiento no requiere un paso posterior para la eliminación del mismo.

En un aspecto adicional de la presente invención, **el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** se usa como bioplaguicida en diferentes tipos de vegetales y semillas, como esterilizante de semillas y como desinfectante postcosecha de diversos cultivos para eliminar o reducir la presencia de microorganismos y partículas virales que incluyen mayormente los grupos de bacterias, hongos y virus.

Como bioplaguicida se usa para la eliminación de la contaminación de origen o esterilización/desinfección de semillas, por ejemplo, el caso de semillas de jitomate en las que se observó la latencia de *Clavibacter michiganensis*, o bien, las semillas del maíz, en las que el compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado en aplicación directa, o bien, dosificado en emulsiones o soluciones, mostró ser eficaz en la reducción de incidencias de plantas enfermas.

Adicionalmente, se usa como bioplaguicida en las plantaciones o cultivos, en donde a través de la aplicación foliar y sistémica en parcelas demostrativas reduciendo la incidencia de hongos, bacterias y/o virus en los cultivos, por ejemplo y sin excluir, se tienen cultivos frutales, hortalizas, pastizales, perennes, bosques, leguminosas y floricultura tal como papaya, cacao, manzana, mango cebolla, vainilla, aguacate, cítricos, chiles, maíz, café, sorgo, alfalfa, calabaza, papa, maderas exóticas, nogales, cedros, frijol, garbanzo y cultivos de rosas, orquídeas, tulipanes y claveles, entre otros.

También puede ser usado para la desinfección posterior a la cosecha, es decir, postcosecha, eliminando la carga microbiana y ayudando a aumentar la vida de anaquel en un 40%, por ejemplo y sin excluir, papaya, limón, calabaza, y tubérculos. En el caso del uso postcosecha, el lavado o inmersión de la fruta en el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** coadyuva al aumento de la vida de anaquel de los productos hasta en un 40%, como se puede observar en papaya, limón, calabaza, y tubérculos.

En otro aspecto adicional de la presente invención, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** se usa como conservador para evitar el crecimiento de microorganismos, principalmente bacterias y hongos que, aun cuando ya se ha mencionado que su actividad no se limita a ellos. Gracias a la residualidad, el efecto antimicrobiano tiene un periodo de acción prolongado que le permite proteger a los alimentos y/o cosméticos del ataque por microorganismos. El **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** puede ser aplicado en la industria alimenticia como conservador o preservante en conservas, enlatados, lácteos, cárnicos, quesos, pescados, alimentos preparados, alimentos procesado e industrializados, alimentos en refrigeración y congelados, postres y bebidas, entre otros, pero sin estar limitado a estos.

El **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** también puede ser utilizada en otras industrias para proteger sustancias de la actividad microbiana, tal es el caso de la producción de cosméticos o productos de cuidado personal, por ejemplo, en la formulación de labiales, polvos y líquidos de color, champús, cremas, acondicionadores, jabones, pastas dentales, pero sin quedar restringido sólo a estos productos.

El compuesto nanoparticulado de TiO_2 se usa en la regeneración de tejidos, en diferentes líneas celulares y tejidos para verificar la compatibilidad, efectuándose estudios de citotoxicidad y viabilidad celular. Dicho compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio no sólo es selectivo a microorganismo patógenos, sino que además promueve un aumento en la respuesta proliferativa de los tejidos con los que se encuentra en contacto. Esta inducción aplicada al tratamiento de tejidos confiere al **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** un efecto cicatrizante y/o de regeneración celular que se ha evaluado en diversos tejidos y líneas celulares, aunque no necesariamente se encuentra restringido a éstas.

El **compuesto nanoparticulado de TiO_2** puede ser usado en la industria farmacéutica administrándolo por las diferentes vías sistémicas, siendo efectivo en el tratamiento y prevención de procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias y parásitos. Debido a la pluralidad de microorganismos contra los que actúa, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** se podría clasificar farmacológicamente como un agente antiinfeccioso o antimicrobiano.

El **compuesto nanoparticulado de TiO_2** se usa como agente microbiano, siendo efectivo en líneas celulares infectadas con diferentes microorganismos.

El **compuesto nanoparticulado de TiO_2** se usa como antineoplásico, diseñado para combatir microorganismos patógenos, cuyo efecto central se da en el material genético al desarticular la cadena genética, de ADN o ARN. Lo anterior es el mismo mecanismo al empleado en los fármacos antineoplásicos-cito tóxicos, con la ventaja de que este material nanoparticulado

puede ser dirigido específicamente a las células cancerosas y puede ser aplicado directamente en tumores cancerosos. El **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** actúa a nivel molecular degradando las moléculas de ADN y ARN de las células cancerígenas siguiendo un mecanismo de acción similar al de eliminación de microorganismos, y en consecuencia no solamente elimina a las células malignas, sino que evita la proliferación de células malignas. Esta acción se debe a la capacidad bioselectiva del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** de identificar las cargas negativas y ser atraído por ellas. Esto último bajo el principio universal de que las cargas opuestas de atraen.

El compuesto nanoparticulado de TiO_2 se usa como agente microbiano en la industria ganadera, pecuaria y acuícola, mezclándolo con los diversos tipos de alimentos comerciales de las industrias mencionadas, se comprobó que, al ser ingeridos por las diferentes especies de animales, tales como camarones, aves, cabras y cabezas de ganado, se disminuye la tasa de mortalidad sobre todo en las etapas tempranas hasta un 33%.

OBJETOS DE LA INVENCIÓN

Teniendo en cuenta los inconvenientes encontrados en el estado de la técnica, es un objeto de la presente invención proveer diversos usos del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado**, ya que éste presenta un amplio espectro contra virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias, parásitos y contra células con cargas negativas como les cancerígenas.

Es otro objeto de la presente invención proveer un uso del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** como desinfectante del agua, utilizándolo ya sea puro o en composiciones que permitan la eliminación de una manera más eficiente los diferentes microorganismos, particularmente los patógenos, que pudiera haber en el agua, haciendo que ésta sea apta para consumo humano, tanto en sus parámetros físico-químicos como en los microbiológicos.

Un objeto más de la presente invención es proveer un uso del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** como bioplaguicida, utilizándolo ya sea puro o en composiciones que permitan eliminar o reducir la presencia de microorganismos y partícula virales que incluyen mayormente los grupos de bacterias, hongos y virus en diferentes tipos de vegetales y semillas, como esterilizante de semillas y como desinfectante postcosecha de diversos cultivos.

Sigue siendo un objeto más de la presente invención proveer un uso del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** como conservador o preservador en la preparación de productos higiénicos, cosméticos y de alimentos industrializados, utilizándolo ya sea puro o en composiciones tanto para los humanos como para la industria pecuaria y acuícola, en

donde el efecto antimicrobiano no se ve limitado a un tiempo de exposición definido por el proceso de desinfección.

Es todavía más un objeto de la presente invención proveer un uso del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** como inductor o activador de la regeneración de tejidos, ya que promueven un aumento en la respuesta proliferativa de los tejidos con lo que entra en contacto, utilizándolo puro.

Más aún, otro objeto de la presente invención es proveer un uso del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado y adicionado con extractos herbales y/o frutales**, utilizándolo ya sea puro o en composiciones farmacéuticas debido a su efectividad, bioselectividad e inocuidad, pudiendo ser administradas por las diferentes vías sistémicas, siendo efectivas en el tratamiento y prevención de procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias y parásitos.

Estos y otros objetos, particularidades y ventajas de los diversos usos del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado** de la presente solicitud de patente, serán evidentes para un técnico en la materia a partir de la descripción detallada de ciertas modalidades y de las figuras que se acompañan, así como de las reivindicaciones anexas.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS DE LA INVENCIÓN

Los aspectos novedosos que se consideran característicos de la presente invención se establecerán con particularidad en las reivindicaciones anexas. Sin embargo, la invención misma, tanto por su organización, así como por su método de operación, conjuntamente con otros objetos y ventajas de la misma, se comprenderán mejor en la siguiente descripción detallada de las modalidades de la presente invención cuando se lea en relación con los dibujos que se acompañan, en los cuales:

La figura 1 es un gráfico que muestra los porcentajes de reducción de coliformes fecales (A) y totales (B), en agua.

La figura 2 es un gráfico que muestra los resultados de pruebas en parcelas demostrativas, de control (A) y prueba (B), en las que se observa la reducción de la afectación de los diferentes cultivos, mostrándose además la proporción de plantas sanas versus enfermas.

La figura 3 es un gráfico que muestra el incremento del conteo de mohos y levaduras que se relacionan con el incremento de la vida de anaquel de diferentes frutos y vegetales.

La figura 4 muestra resultados de los análisis térmicos en los que se puede observar que la descomposición se da en una sola etapa a una temperatura no mayor a los 200^0C. El análisis termo-gravimétrico y térmico diferencial muestra la pérdida de peso y descomposición en un paso por degradación térmica del material nanoparticulado.

La figura 5 muestra ejemplos de los resultados de eficacia de pruebas de efecto conservador en alimentos (A) y en cosméticos (B).

La figura 6 es un gráfico que muestra la viabilidad de líneas celulares y tejidos posterior al contacto con el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado en comparación con otros principios activos.

La figura 7 es un gráfico que muestra la dosis letal 50, dosis máxima tóxica y dosis mínima efectiva.

La figura 8 es un gráfico que muestra la actividad antimicrobiana de las composiciones a base del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado de la presente invención.

La figura 9 es un gráfico que muestra la mortalidad acumulada durante las 48 horas PI.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LAS MODALIDADES DE LA INVENCIÓN

Para los efectos de una mejor y más clara comprensión de la presente invención, a lo largo de la descripción detallada se hace referencia de manera indistinta al compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado, o bien, al compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros, pero en ambos casos se estará haciendo referencia al mismo compuesto. Más aún, dicho compuesto nanoparticulado ya se encuentra descrito y protegido en la patente MX 339086.

De igual manera, excepto en las reivindicaciones y/o ejemplos de operación, a menos que se especifique expresamente lo contrario, todas las cantidades numéricas en la presente descripción detallada que se refieran a cantidades de material y/o condiciones de reacción deben ser entendidas como modificadas por la palabra "aproximadamente" en la interpretación del alcance más amplio de la invención que nos ocupa. En razón de lo anterior, en la presente invención se prefiere, pero no se limita a las cantidades de material o condiciones de reacción expresadas dentro de los límites numéricos descritos. Asimismo, la descripción de un grupo de elementos o clase de materiales seleccionados como preferidos o adecuados para cumplir los objetos de la invención, implica que mezclas de dos o más de dichos elementos del grupo o clase son igualmente preferidas o adecuadas.

Ahora bien, sorprendentemente se ha encontrado que el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado**, además de las propiedades desinfectantes y asépticas divulgadas en la patente MX 339086, presenta funciones y propiedades como sustancia antimicrobiana debido a las siguientes características:

- Amplio espectro contra virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias, parásitos y contra células con cargas negativas como les cancerígenas.

• Biodegradabilidad: al ser una nanopartícula con extractos vegetales orgánicos y un material inerte de bajo contenido le da la propiedad específica de ser biodegradable. Lo anterior se ha comprobado con evaluaciones de laboratorio usando modelos establecidos.

• Bioselectividad: al ser un material tan pequeño, fue evaluado también el efecto a nivel celular, encontrando que ni el tamaño de partícula ni las modificaciones superficiales causan daño sobre las células del medio biológico en el cual son utilizados y únicamente actúan o atacan a los microorganismos. Esta propiedad se define como bioselectividad en donde la selectividad está directamente relacionada con la funcionalización superficial del material que le permite identificar químicamente a los microorganismos patógenos.

• Biocompatibilidad: es la capacidad de desempeñar la función deseada de acuerdo con el tratamiento médico para no interferir ni dañar el medio biológico en el cual son utilizados, es decir, no causa efectos secundarios en los usuarios ya sean humanos, animales o plantas. Esto lo hace un material totalmente inocuo, tal como el dióxido de titanio funcionalizado, el cual no tiene efectos secundarios o adversos ni toxicológicos, así como tampoco cito-toxicológicos. Lo anterior, proporcionándole la ventaja de ser no tóxico. Esto se ha probado con evaluaciones de exposición aguda, subcrónica y crónica por las diferentes vías de administración sistémica sin presentarse efectos sobre las funciones normales de los organismos de prueba. Estas pruebas se han realizado mediante los modelos aprobados por la OCDE.

• No causa resistencia en los microorganismos el uso de este compuesto, debido a que el mecanismo de degradación del material genético, ya sea DNA o RNA, se presenta por la disolución de los enlaces peptídicos, enlaces C-C y C-N de los ácidos nucleicos. La atracción química que fomenta el acercamiento molecular se debe a los grupos funcionales adsorbidos en la superficie, y la ruptura debido a los sitios ácidos de Lewis y Brónsted de la superficie del óxido metálico. Con este mecanismo de acción se anula la capacidad de que el microorganismo, partícula viral o célula con carga negativa pase la información genética a la siguiente generación sobre como ser resistente a dicha sustancia.

Así entonces, su amplia acción antimicrobiana se debe a un mecanismo de acción doble, actuando sobre la membrana celular de aquellos microorganismos que cuenten con ella, por ejemplo, bacterias y hongos, pero al mismo tiempo actuando sobre el material genético. Este segundo punto es el que sirve como mecanismo en la inactivación de virus que, a diferencia de otros microorganismos, no cuentan con membrana.

De igual manera, como es sabido de la referida patente MX 339086, el material nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado tiene la siguiente fórmula general:

$$\mathbf{E/M_aO_{2(c)}(OH)_v(PO_4)_w(SO_4)_xCl_y(NH_2)_z} \qquad (1)$$

en donde E es una solución compleja de extractos frutales y/o herbales y M es titanio. Los extractos herbales y/o frutales son seleccionados del grupo que comprende a la toronja, limón, mandarina, entre otros cítricos.

De acuerdo con lo anteriormente señalado, en la presente invención se describen diversos usos del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado**, el cual se prefiere, pero no se limita a que sea utilizado puro (100%) o en soluciones que contengan dicho compuesto como principio activo en una cantidad efectiva que va desde un 10% hasta un 90% para productos que requieren dilución.

En un aspecto adicional de la presente invención, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado** puede ser utilizado en proporciones bajas en las que dicho compuesto se encuentra en una cantidad efectiva de hasta 1%. La concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

El compuesto de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado es mezclado con agua y, opcionalmente, con al menos otro material para producir composiciones líquidas acuosas con una amplia aplicación microbiana que tienen diferentes usos y propósitos, de tal manera que pueden ser utilizadas en la industria farmacéutica, alimenticia, agrícola, pecuaria y acuícola, así como en la medicina.

A. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado como desinfectante o potabilizador de agua:

La potabilización se refiere a que el agua sea apta para el consumo humano tanto en sus parámetros físico-químicos como en la especificación microbiológica, la desinfección del agua se refiere únicamente a la inactivación de los microorganismos, especialmente los patógenos, que son causantes de enfermedades en los consumidores de agua, en donde la intensidad y gravedad varía dependiendo de muchos factores como el tipo de microorganismo y la concentración en el agua del agente infeccioso. La desinfección microbiológica es tal vez el tratamiento más importante y de mayor trascendencia en la potabilización del agua.

En una modalidad particularmente preferida de la presente invención, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se usa como desinfectante o potabilizador de agua**, usando preferiblemente una suspensión base agua cuyo porcentaje de dicho compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado como ingrediente activo se encuentra presente en una cantidad efectiva que va desde 30% hasta 99%. El porcentaje recomendado para lograr la eliminación de los diferentes microorganismos probados varía dependiendo de la población bacteriana.

Las pruebas realizadas sobre el uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio

funcionalizado muestran una reducción de un 99.999% de los microorganismos presentes en el agua, tanto de plantas de tratamiento de aguas residuales, así como de manantiales y pozos pertenecientes a la red de distribución de agua potable. Se comprobó su eficacia en la desinfección de agua en muestras de las diferentes fuentes citadas con diferentes microorganismos, por ejemplo, mesofílicos aerobios y coliformes fecales y totales, *Pseudomonas spp*, *Acinetobacter spp*, *Aeromonas* y *Escherichia coli*, entre otras, tal como se muestra en el gráfico de la figura 1 de los dibujos que se acompañan.

Las pruebas muestran que el uso del compuesto nanoparticulado de TiO2 funcionalizado no afecta los parámetros físico-químicos de control del agua, por lo que el proceso de tratamiento no requiere un paso posterior para la eliminación del mismo.

Por otra parte, al actuar sobre el material genético de los microorganismos se produce una muerte "natural" evitando la liberación de endotoxinas en el agua. Pruebas de biodegradabilidad realizadas al compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado muestran que, al encontrarse en contacto con factores bióticos y abióticos del medio ambiente, dicho compuesto nanoparticulado es biodegradado en un 100%.

En la tabla 1 se muestran parámetros del agua y los contaminantes medidos, como son turbiedad, pH, color verdadero, temperatura, conductividad, solidos totales, solidos disueltos totales, cloro residual, alcalinidad fenolftaleína, alcalinidad total, bicarbonatos, carbonatos, hidróxidos, dureza total, sulfatos cloruros, coliformes totales y coliformes fecales. Es importante señalar que los parámetros físico-químicos del agua, así como la conductividad, no se vieron alterados y se reflejan en dicha tabla 1.

Tabla 1.- *Pruebas físico-químicas y microbiológicas de diferentes fuentes de agua, previas y posterior a la aplicación de las formulaciones de la presente invención.*

		PLANTA DE TRATAMIENTO DE AGUAS		**PRESA**		**MANANTIAL**	
PARÁMETRO	**UNIDAD**	**PREVIO**	**POST-APLICACIÓN**	**PREVIO**	**POST-APLICACIÓN**	**PREVIO**	**POST-APLICACIÓN**
Turbiedad	UTN	9.7	7.5	6	5.5	4.5	3
pH	U	7.11	7.25	7.32	7.39	7.42	6.92
Color verdadero	U Pt/Co	41	23	25	19	16	9
Temperatura	ºC	20.2	20.2	20.1	20.5	20.6	20.6
Conductividad	µmhos/cm	177.9	173.6	157.2	152.6	151.3	151.9
Sólidos totales	mg/l	312	238	214	180	172	86
Sólidos disueltos totales	mg/l	73.2	69.2	82.6	78.7	75.7	67.2
Cloro residual	mg/l	0	0	0	0	0	0
Alcalinidad fenolftaleína	mg/l	0	0	0	0	0	0
Alcalinidad total	mg/l	164	124	126	92	98	92

Bicarbonatos	mg/l	164	124	126	92	98	89
Carbonatos	mg/l	0	0	0	0	0	0
Hidróxidos	mg/l	0	0	0	0	0	0
Dureza total	mg/l	126	136	240	242	70.2	76.9
Sulfatos	mg/l	6.7	7.47	7.09	7.09	8.19	6.15
Cloruros	mg/l	11.5	3.5	3.5	4.5	6	6.7
Coliformes totales	NMP/100 ml	4.6	0	3.1	0	4.6	0
Coliformes fecales	NMP/100 ml	6.1	0	4.7	0	1.1	0

Al comparar el uso del compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado en la potabilización de agua contra el método tradicional de cloración, se ve claramente que hay una eliminación microbiológica al 100% de coliformes fecales y 100% de mesofílicos aerobios, contra el 87 a 99% de dicho método de cloración, pero sin la toxicidad y daños colaterales del uso y abuso de sustancias cloradas.

Cabe señalar también que el método de cloración está ligado a procesos de daño hepático, asma y acumulación de metales pesados, mientras que las pruebas de toxicología del compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado comprueban su inocuidad. Como lo demuestran los resultados de la tabla 1, las variables fisicoquímicas no varían entre las tomas previas y las post aplicaciones de dicho compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado, quedando demostrada la efectividad microbiológica y la no alteración de las características fisicoquímicas.

En la tabla 2 se muestran las unidades formadoras de colonias de los diferentes microorganismos presentes en el agua de diversas fuentes. En los datos pre y post aplicación del compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado se cuantifica la eficacia de dicho compuesto nanoparticulado eliminando la totalidad de patógenos, lo cual es igualmente mostrado en la figura 1.

Tabla 2.- *Muestra la efectividad al 100% del nano material contra diversos microorganismos.*

Microorganismo	**Previo UFC/ml**	**Post UFC/ml**
Coliformes totales	400	0
Coliformes fecales	100	< 1.1
Pseudomonas spp,	800	0
Acinetobacter spp,	996	0
Aeromonas	432	0
Escherichia coli	1,267	0

Estas características únicas, le confieren al compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros, la viabilidad de ser utilizado como ingrediente activo en productos desinfectantes líquidos, coloidales o sólidos para el tratamiento de agua, en el proceso de desinfección de la misma, a través de la eliminación de microorganismos, propiedades que se creía no eran posibles, toda vez que se creía que el material perdería sus propiedades en grandes cantidades de agua.

B. Uso del del compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado como bioplaguicida y postcosecha:

Por su modo de aplicación, los plaguicidas pueden ser clasificados como de uso superficial, ya que únicamente actúan sobre la superficie externa, o bien, sistémicamente cuando ocurre absorción y transporte hacia el interior de la planta.

En un aspecto adicional de la presente invención, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se usa como bioplaguicida y postcosecha**, en el cual, dicho compuesto nanoparticulado se usa mezclado con agua en una cantidad efectiva que va desde 0.8 % hasta 30%, preferiblemente desde 0.8% hasta 15%; adicionalmente, el uso comprende la adición de un agente tensoactivo iónico en una cantidad de hasta 4% y un adherente foliar orgánico o inorgánico en una cantidad de hasta 6%, el cual permite que el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se mantenga adherido a las hojas de las plantas y prolongar su efecto, en donde el adherente foliar orgánico se prefiere que sea, pero no se limita a resinas o polímeros, mientras que el adherente foliar inorgánico se prefiere que sea, pero no se limita a acrilatos.

La aplicación como plaguicida del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado fue evaluada con diferentes tipos de vegetales y semillas, como esterilizante de semillas y como desinfectante postcosecha de diversos cultivos para eliminar o reducir la presencia de microorganismos y partículas virales que incluyen mayormente los grupos de bacterias, hongos y virus. Estos son los que frecuentemente se presentan en las industrias agrícola y alimenticia en sus diferentes etapas de proceso causando problemas desde los cultivos y/o ganado, llegando a afectar los procesos productivos, la vida de anaquel y la del ser humano.

En una primera modalidad alternativa del uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado como bioplaguicida, es para la eliminación de la contaminación de origen o esterilización/desinfección de semillas, por ejemplo, el caso de semillas de jitomate en las que se observó la latencia de *Clavibacter michiganensis*, o bien, las semillas del maíz, en las que el compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado en aplicación directa, o bien, dosificado en emulsiones o soluciones, mostró ser eficaz en la reducción de incidencias de plantas enfermas. Los

resultados comparativos de los estudios en parcelas demostrativas se muestran en el gráfico de la figura 2 de los dibujos que se acompañan, mostrándose en rojo la proporción de plantas sanas.

En una segunda modalidad alternativa del uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado como bioplaguicida, es en las plantaciones o cultivos, en donde a través de la aplicación foliar y sistémica en parcelas demostrativas se reportaron reducciones de hasta un 100% de eficacia en las incidencias de hongos, bacterias y/o virus en los cultivos, por ejemplo y sin excluir, se tienen cultivos frutales, hortalizas, pastizales, perennes, bosques, leguminosas y floricultura tal como papaya, cacao, manzana, mango cebolla, vainilla, aguacate, cítricos, chiles, maíz, café, sorgo, alfalfa, calabaza, papa, maderas exóticas, nogales, cedros, frijol, garbanzo y cultivos de rosas, orquídeas, tulipanes y claveles, entre otros.

Los resultados de efectividad del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado como plaguicida contra diversas enfermedades y plagas en diferentes tipos de cultivos, por ejemplo, solanáceas, tubérculos, bayas, frutos, floricultura, orquídeas, entre otros, queda demostrada en la tabla 3, en la cual se puede ver la eficiencia en la reducción que va desde 93% hasta 100% en las incidencias de hongos, bacterias y/o virus en los cultivos.

Tabla 3.- *Resultados comparativos de los estudios en parcelas demostrativas.*

Planta/enfermedad o microorganismo	**Parcela Control**	**Plantas afectadas**	**Plantas sanas**	**Parcela prueba**	**Plantas afectadas**	**Plantas sanas**
Papaya/Ringspot virus	100	77	23	100	2	98
Cacao/Moniliasis	100	78	22	100	3	97
Café/Rolla	101	62	39	101	3	98
Manzana/Sama de la manzana	100	68	32	100	2	98
Cebolla/Pyrenochaeta terrestis	100	69	31	100	1	99
Vainilla/Antracnosis	100	76	24	100	1	99
Aguacate/Phytophthora cinnamomi	100	79	21	100	2	98
Limón/HLB	100	74	26	100	3	97
Calabaza/Antracnosis	100	60	40	100	1	99
Papa/PLRV	100	63	37	100	1	99

En un aspecto adicional de la presente invención, el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado es usado para la desinfección posterior a la cosecha, es decir, postcosecha, eliminando la carga microbiana y ayudando a aumentar la vida de anaquel en un 40%, por ejemplo y sin excluir, papaya, limón, calabaza, y tubérculos. En el gráfico de la figura 3 de los dibujos que se acompañan se muestra el incremento de la vida de anaquel de diferentes frutos y vegetales.

En el caso del uso postcosecha, el lavado o inmersión de la fruta en el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado, fue demostrado sorprendentemente

coadyuvando al aumento de la vida de anaquel de los productos hasta en un 40%, como se puede observar en papaya, limón, calabaza, y tubérculos, tal como se muestra en la tabla 4.

En otro aspecto adicional de la presente invención, el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se encuentra en una formulación oleosa en una cantidad efectiva que va desde 70% hasta 90% para mejorar la absorción por parte de la planta.

Tabla 4.- *Incremento de la vida de anaquel de diferentes frutos y vegetales*

	Tiempo en días bajo condiciones ambientales normales		**Porcentaje de aumento de vida de anaquel**
Fruta o verdura	**Control**	**Aplicando nanomaterial**	
Papaya	7	13	86
Cacao	28	40	43
Café	28	54	93
Manzana	5	7	40
Cebolla	5	7	4C
Vainilla	15	24	60
Aguacate	15	18	20
Limón	15	21	40
Calabaza	4	7	75
Papa	14	21	50

C. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado como conservador o preservante:

Derivado del uso anterior, se probó la aplicación del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado como conservador o preservante en la preparación de productos higiénicos, cosméticos y de alimentos industrializados, tanto para los humanos como para la industria pecuaria y acuícola, en donde el efecto antimicrobiano no se ve limitado a un tiempo de exposición definido por el proceso de desinfección.

En otro aspecto adicional de la presente invención, **el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se usa como conservador o preservante**, donde dicho compuesto nanoparticulado se encuentra mezclado con agua en una cantidad efectiva que va desde

0.02% hasta 5%**.** Las propiedades más importantes son la actividad antimicrobiana, la residualidad y la estabilidad térmica del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado.

El uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado como conservador, propiamente se refiere a su efectividad para evitar el crecimiento de microorganismos, principalmente bacterias y hongos que, aun cuando ya se ha mencionado que su actividad no se limita a ellos. Gracias a la residualidad, el efecto antimicrobiano tiene un periodo de acción prolongado que le permite proteger a los alimentos y/o cosméticos del ataque por microorganismos.

El uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado fue evaluado mediante análisis térmicos diferenciales y termogravimétricos, con los que se comprobó que el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se mantiene estable en un intervalo de temperatura que va desde -10°C hasta 200°C, por lo que puede ser utilizado en procesos que abarcan desde la conservación en refrigeración o congelamiento hasta la cocción sin modificar su estructura o afectar el alimento en cuestión. Estas propiedades también pueden beneficiar a otras industrias como la química, farmacéutica o cosmética para mantener en buenas condiciones, o bien, alargar la vida media de sus productos y materias primas.

El compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado puede ser aplicado en la industria alimenticia como conservador o preservante en conservas, enlatados, lácteos, cárnicos, quesos, pescados, alimentos preparados, alimentos procesado e industrializados, alimentos en refrigeración y congelados, postres y bebidas, entre otros, pero sin estar limitado a estos.

El compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado también puede ser utilizada en otras industrias para proteger sustancias de la actividad microbiana, tal es el caso de la producción de cosméticos o productos de cuidado personal, por ejemplo, en la formulación de labiales, polvos y líquidos de color, champús, cremas, acondicionadores, jabones, pastas dentales, pero sin quedar restringido sólo a estos productos.

Los resultados de los análisis térmicos se muestran en el gráfico de la figura 4 de los dibujos que se acompañan, en la que se puede observar que la descomposición se da en una sola etapa a una temperatura superior a los 200°C. Los ejemplos de los resultados de eficacia como conservador se muestran en el gráfico de la figura 5 de los dibujos que se acompañan.

D. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado como inductor o activador de la regeneración de tejidos:

La ingeniería de tejidos evolucionó del campo de desarrollo de biomateriales y se refiere a la práctica de combinar andamios, células y moléculas biológicamente activas para crear tejidos funcionales. El objetivo de la ingeniería de tejidos es recopilar ideas o teorías que restauren, mantengan o mejoren los tejidos dañados u órganos completos. La piel y los cartílagos artificiales son ejemplos de tejidos fabricados por ingeniería que han sido aprobados por la FDA. Sin embargo,

actualmente tienen un uso limitado en pacientes humanos.

Se realizaron pruebas con el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado con diferentes líneas celulares y tejidos para verificar la compatibilidad, efectuándose estudios de citotoxicidad y viabilidad celular. Se llevaron a cabo estudios para comparar el uso de dicho compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado contra los desinfectantes o antisépticos de uso cotidiano en la práctica médica. Dichos estudios muestran que el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio no sólo es selectivo a microorganismo patógenos, sino que además promueve un aumento en la respuesta proliferativa de los tejidos con los que se encuentra en contacto.** Esta inducción aplicada al tratamiento de tejidos confiere al compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado un efecto cicatrizante y/o de regeneración celular que se ha evaluado en diversos tejidos y líneas celulares, aunque no necesariamente se encuentra restringido a éstas.

En este aspecto de la invención el compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado puede ser utilizado en proporciones bajas en las que dicho compuesto se encuentra en una cantidad efectiva de hasta 1%. La concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

En el gráfico de la figura 6 de los dibujos que se acompañan se muestran las líneas celulares probadas, tejidos y los resultados de viabilidad celular que muestran la proliferación y activación.

E. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado en la industria farmacéutica:

Es sabido que un fármaco es aquella sustancia química que se utiliza para el tratamiento, la cura, prevención o el diagnóstico de alguna enfermedad o también para inhibir la aparición de un proceso fisiológico no deseado. El rasgo saliente y característico del fármaco será entonces el de ser una sustancia que se aplica de forma exógena al cuerpo y que provocará un cambio inmediato en la actividad celular, tal es el fin, excluyentemente médico, de su utilización.

Derivado de las evaluaciones de efectividad, bioselectividad e inocuidad del **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio le permite ser administrado por las diferentes vías sistémicas, siendo efectivo en el tratamiento y prevención de procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias y parásitos.** Debido a la pluralidad de microorganismos contra los que actúa, el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se podría clasificar farmacológicamente como un agente antiinfeccioso o antimicrobiano. Es importante señalar que esta clasificación es de mayor importancia que la de un antibiótico, ya que incluye acción antiviral, antifúngica/antimicótica, antimicobacteriana, antiesporulante y antiparasitaria.

A la acción específica mediante la cual un fármaco, compuesto, molécula o antimicrobiano (entre los que se encuentra el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado) logra su eficacia, se le conoce como "mecanismo de acción", pudiendo ser un proceso bioquímico, una reacción enzimática, un movimiento de cargas eléctricas, un movimiento de Ca^{2+} a través de las membranas o un proceso catalítico que da lugar a un efecto observable y cuantificable.

Los agentes antimicrobianos existentes en la actualidad actúan por una serie de mecanismos, muy diferentes entre ellos y cuyos blancos se encuentran en diferentes regiones de la célula atacada. Las diversas regiones de ataque antimicrobiano en general son consideradas: pared celular, membrana celular, síntesis de proteínas y síntesis de ácidos nucleicos.

Para el uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado en la industria farmacéutica se realizaron pruebas para determinar la dosis letal y 50 (DL y D50). En el gráfico de la figura 7 de los dibujos que se acompañan se muestra la dosis letal 50, dosis máxima tóxica y dosis mínima efectiva evaluadas. En este aspecto de la invención, el compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado puede ser utilizado en proporciones bajas en las que dicho compuesto se encuentra en una cantidad efectiva de hasta 1%, en donde la concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

F. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado como agente antimicrobiano:

Generalmente las sustancias antimicrobianas son compuestos químicos de origen fermentativo, biosintético o derivado de la síntesis química, cuyo efecto es la disminución en el número de bacterias, micoplasmas, hongos o de protozoarios presentes en especies animales, vegetales o el ser humano, así como superficies inertes.

Los antimicrobianos se pueden clasificar de acuerdo al microorganismo sobre el que actúan como:

- Antibacterianos: aquellos que inhiben o reducen la cantidad de bacterias presentes;
- Antifúngicos/antimicóticos: aquellos que inhiben o reducen la cantidad de hongos presentes;
- Antivirales: aquellos que inhiben o reducen la cantidad de partículas virales presentes;
- Antimicobacteriales: aquellos que inhiben o reducen la cantidad de micobacterias presentes; y,
- Antiparasitarios: aquellos que inhiben o reducen la cantidad de parásitos presentes.

En otro aspecto adicional de la presente invención, el **compuesto nanoparticulado de**

dióxido de titanio funcionalizado se usa como agente microbiano, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa mezclado con agua en una cantidad efectiva que va desde 0.00025% hasta 34.97%.

Para el uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado, inicialmente se realizaron pruebas de eficacia en líneas celulares infectadas con diferentes microorganismos, como células VERO confluentes, riñón de perro o MDCK, así como las pruebas necesarias se realizaron a través de protocolos de investigación en pequeñas especies utilizando las metodologías aprobadas en las guías de la OCDE para la evaluación de la toxicidad, citotoxicidad, irritación, absorción o dosis letal, sólo por mencionar algunos.

Pruebas preliminares *in vitro* con líneas celulares humanas demostraron la actividad antimicótica, antibacterial, antiviral o virucida, micobactericida y desparasitaría. Por ejemplo, caso diagnosticado de candidiasis en pulmón, el cual era tratado con fluconazol, se utilizó el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado ingerible y en 3 días se erradicó el hongo.

Otro caso fue el tratamiento de micobacterias tuberculosas y no tuberculosas, en el cual se utilizó tanto el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado puro, así como en una formulación coloidal tópica, erradicándose pústulas de *Mycobacterium avium* y *Mycobacterium abcessus.* En el gráfico de la figura 8 de los dibujos que se acompañan se muestra la actividad antiinfecciosa en diversos microorganismos.

Casos gastrointestinales como *Helicobacter pylori* o *Escherichia coli* fueron tratados inicialmente con formulaciones liquidas en forma de suspensión, con concentraciones que van desde 80 ppm hasta 300 ppm del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio, en las que las dosis efectivas comprobadas fueron de 0.001 ml a 2.1 ml por cada kilo de peso corporal.

G. Uso del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado como antineoplásico:

Los antineoplásicos son sustancias que impiden el desarrollo, crecimiento o proliferación de células tumorales malignas. Estas sustancias pueden ser de origen natural, sintético o semi sintético.

El mecanismo de acción de los fármacos antineoplásicos se caracteriza por afectar procesos en la división celular. Los más efectivos son los agentes alquilantes formadores de enlaces con el ADN que impiden la replicación y la transcripción a ARN. Pueden actuar en cualquier fase del ciclo celular, pero son citotóxicos y pueden tener efectos colaterales en órganos reproductivos y causar cáncer en otros tejidos. Los fármacos antimetabolitos también actúan en el proceso de síntesis del ciclo celular, específicamente en la síntesis de ADN y ARN al incorporarse en sus moléculas, impidiendo así la correcta transcripción y replicación de los mismos. Los efectos de estos fármacos

son inespecíficos, ya que no están dirigidos hacia las células cancerosas o a los tumores, lo que provoca efectos colaterales en el material genético de células sanas, dando como resultado daños irreversibles en el organismo.

Por otro lado, la nanotecnología es un área emergente que tiene aplicaciones en el campo de la medicina, y una de ellas es el diseño y síntesis de nanopartículas contra el cáncer. La ventaja que presentan estas innovaciones, que no son propiamente fármacos, es que pueden manipularse para ser dirigidas específicamente a un tipo de cáncer o tumor canceroso. En razón de lo anterior, el **compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado es un producto nanobiotecnológico diseñado para combatir microorganismos patógenos, cuyo efecto central se da en el material genético al desarticular la cadena genética, de ADN o ARN.** Lo anterior es el mismo mecanismo al empleado en los fármacos antineoplásicos-cito tóxicos, con la ventaja de que este material nanoparticulado puede ser dirigido específicamente a las células cancerosas y puede ser aplicado directamente en tumores cancerosos.

Otras pruebas realizadas bajo la metodología de tinción tipo túnel en tejidos extraídos de tumores cerebrales inducidos en ratas Wistar, mediante un modelo animal de glioblastoma multiforme que genera en la rata tumoraciones cancerígenas equiparables a la que se producen por la enfermedad en humanos. En estas pruebas se observa que el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado actúa a nivel molecular degradando las moléculas de ADN y ARN de las células cancerígenas siguiendo un mecanismo de acción similar al de eliminación de microorganismos, y en consecuencia no solamente elimina a las células malignas, sino que evita la proliferación de células malignas. Esta acción se debe a la capacidad bioselectiva del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado de identificar las cargas negativas y ser atraído por ellas. Esto último bajo el principio universal de que las cargas opuestas de atraen.

En este aspecto de la invención el compuesto nanoparticulado de dióxido de titano (TiO_2) funcionalizado puede ser utilizado en proporciones bajas en las que dicho compuesto se encuentra en una cantidad efectiva de hasta 1%. La concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

H. Uso del del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio (TiO_2) funcionalizado como agente antimicrobiano para la industria ganadera, pecuaria y acuícola:

La constante resistencia de los microorganismos a los antibióticos ha llevado a los investigadores a desarrollar nuevas moléculas para el control de infecciones causadas por patógenos. Derivado de diversos estudios realizados en los que se mezcló el compuesto

nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado con los diversos tipos de alimentos comerciales de las industrias mencionadas, se comprobó que, al ser ingeridos por las diferentes especies de animales, tales como camarones, aves, cabras y cabezas de ganado, se disminuye la tasa de mortalidad sobre todo en las etapas tempranas hasta un 33%. Por ejemplo, los bioensayos comparativos realizados con larvas de camarón blanco a los cuales se les adicionaba una determinada cantidad del material nanoparticulado contra otros alimentos, demostraron que se tiene un efecto preventivo contra *Vibro parahaemolyticus* y se disminuye la tasa de mortalidad de las larvas en un 33% con una adición de 14ml/kg de alimento.

Pruebas de histopatología, reacción en cadena de la polimerasa, análisis físico-químicos, bacteriológicos y toxicológicos nos demuestran que no hubo alteraciones, reacciones secundarias ni adversas, no hubo efecto toxicológico en sistemas digestivo, respiratorio o nervioso.

En el gráfico de la figura 9 de los dibujos que se acompañan, se muestra la mortalidad acumulada en la que T1-1.6 es alimento con una dosis mínima del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado al 100%, T2-1.12 es alimento con la dosis efectiva ml del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado al 100%, T3-0.56 es alimento con dosis excedida del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado al 100%, T4-C+ es el control positivo, y T5-C- es el control negativo.

Aun cuando en la anterior descripción se ha hecho referencia a diversos usos del compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros de la presente invención, debe hacerse hincapié en que son posibles numerosas modificaciones a dichos usos, pero sin apartarse del verdadero alcance de la invención, de tal modo que las características técnicas de la presente invención descritas en dichos usos de la invención, las cuales son reclamadas en las reivindicaciones, pueden ser usadas individualmente o en cualquier combinación arbitraria para la realización de dicha presente invención, así como de diferentes usos que no hayan sido aquí descritas. Por consiguiente, debe entenderse que los usos de la presente invención son únicamente ilustrativos y no pretenden limitar el alcance de la presente invención, excepto por lo establecido tanto en el estado de la técnica como en las reivindicaciones anexas.

NOVEDAD DE LA INVENCIÓN
REIVINDICACIONES

1.- Uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros, en donde dicho compuesto es mezclado con agua y con al menos otro material para producir composiciones líquidas acuosas con una amplia aplicación microbiana que tienen diferentes usos y propósitos, de tal manera que puede ser utilizado en la industria farmacéutica, alimenticia, agrícola, pecuaria y acuícola, así como en la medicina.

2.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como agente desinfectante o potabilizador de agua en una suspensión base agua.

3.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 2, en donde dicho compuesto nanoparticulado de TiO_2 funcionalizado como ingrediente activo se encuentra presente en una cantidad efectiva que va desde 30% hasta 99%.

4.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto se usa como bioplaguicida y postcosecha.

5.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 4, en donde de dicho compuesto nanoparticulado se usa para la eliminación de la contaminación de origen o esterilización/desinfección de semillas.

6.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 4, en donde de dicho compuesto nanoparticulado se usa plantaciones o cultivos, en donde a través de la aplicación foliar y sistémica reduce efectivamente las incidencias de hongos, bacterias y/o virus en los cultivos.

7.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 6, en donde dicho compuesto se usa en cultivos frutales, hortalizas, pastizales, perennes, bosques, leguminosas y floricultura tal como papaya, cacao, manzana, mango cebolla, vainilla, aguacate, cítricos, chiles, maíz, café, sorgo, alfalfa, calabaza, papa, maderas exóticas, nogales, cedros, frijol, garbanzo y cultivos de rosas, orquídeas, tulipanes y claveles, entre otros.

8.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa directo, o bien, dosificado en emulsiones o soluciones en una cantidad efectiva que va desde 0.8 % hasta 30%; adicionalmente, el uso comprende la adición de un agente tensoactivo iónico en una cantidad de hasta 4% y un adherente foliar orgánico o inorgánico en una cantidad de hasta 6%, el cual permite que el compuesto nanoparticulado de dióxido de titanio funcionalizado se mantenga adherido a las hojas de las plantas y prolongar su efecto.

9.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 8, en donde el compuesto nanoparticulado se encuentra presente en una cantidad efectiva desde 0.8% hasta 15%.

10.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con cualquiera de las reivindicaciones 4 a 7, en donde el compuesto nanoparticulado se encuentra presente en una formulación oleosa en una cantidad efectiva que va desde 70% hasta 90%.

11.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 8, en donde el adherente foliar orgánico es una resina o un polímero.

12.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 8, en donde el adherente foliar inorgánico es un acrilato.

13.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como conservador o preservante en la preparación de productos higiénicos, cosméticos y de alimentos industrializados, tanto para los humanos como para la industria pecuaria y acuícola, en donde el efecto antimicrobiano no se ve limitado a un tiempo de exposición definido por el proceso de desinfección.

14.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 13, en donde dicho compuesto nanoparticulado se encuentra mezclado con agua en una cantidad efectiva que va desde 0.02% hasta 5%.

15.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 14, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa en la industria alimenticia como conservador o preservante en conservas, enlatados, lácteos, cárnicos, quesos, pescados, alimentos preparados, alimentos procesado e industrializados, alimentos en refrigeración y congelados, postres y bebidas, entre otros.

16.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 14, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa para proteger sustancias de la actividad microbiana, tal es el caso de la producción de cosméticos o productos de cuidado personal, por ejemplo, en la formulación de labiales, polvos y líquidos de color, champús, cremas, acondicionadores, jabones, pastas dentales.

17.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como inductor o activador de la regeneración de tejidos, ya que el compuesto, además de ser selectivo a microorganismos patógenos, promueve un aumento en la respuesta proliferativa de los tejidos con los que se encuentra en contacto, confiriéndole un efecto cicatrizante y/o de regeneración celular.

18.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 17, en donde el compuesto nanoparticulado se encuentra presente en una cantidad

efectiva de hasta 1%, por lo que la concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

19.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa en la industria farmacéutica administrándolo por las diferentes vías sistémicas, siendo efectivo en el tratamiento y prevención de procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias y parásitos.

20.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 19, en donde el compuesto nanoparticulado se encuentra presente en una cantidad efectiva de hasta 1%, por lo que la concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

21.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como agente microbiano, mezclado con agua en una cantidad efectiva que va desde 0.00025% hasta 34.97%.

22.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como antineoplásico para combatir microorganismos patógenos, cuyo efecto central se da en el material genético al desarticular la cadena genética, de ADN o ARN.

23.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 22, en donde el compuesto nanoparticulado se encuentra presente en una cantidad efectiva de hasta 1%, por lo que la concentración utilizada dependerá de la dilución especificada en el producto final, de tal forma que se garantice una concentración final que va desde 0.125% hasta 0.625%.

24.- El uso del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado de conformidad con la reivindicación 1, en donde dicho compuesto nanoparticulado se usa como agente microbiano en la industria ganadera, pecuaria y acuícola mezclándolo con los diversos tipos de alimentos comerciales de las industrias mencionadas, ya que al ser ingeridos por las diferentes especies de animales, tales como camarones, aves, cabras y cabezas de ganado, se disminuye la tasa de mortalidad sobre todo en las etapas tempranas hasta un 33%.

RESUMEN DE LA INVENCIÓN

La presente invención está relacionada con diversos usos del compuesto de dióxido de titano (TiO_2) modificado con grupos funcionales orgánicos, radicales inorgánicos y extractos herbales y/o frutales adsorbidos en su superficie y poros, en donde dicho compuesto es usado como: agente desinfectante o potabilizador de agua en una suspensión base agua; bioplaguicida y postcosecha; conservador o preservante en la preparación de productos higiénicos, cosméticos y de alimentos industrializados; inductor o activador de la regeneración de tejidos, ya que el compuesto, además de ser selectivo a microorganismos patógenos, promueve un aumento en la respuesta proliferativa de los tejidos con los que se encuentra en contacto, confiriéndole un efecto cicatrizante y/o de regeneración celular; en la industria farmacéutica administrándolo por las diferentes vías sistémicas, siendo efectivo en el tratamiento y prevención de procesos infecciosos causados por virus, bacterias, hongos, esporas, micobacterias y parásitos; agente microbiano, mezclado con agua; antineoplásico para combatir microorganismos patógenos, cuyo efecto central se da en el material genético al desarticular la cadena genética, de ADN o ARN; agente microbiano en la industria ganadera, pecuaria y acuícola mezclándolo con los diversos tipos de alimentos comerciales de las industrias mencionadas, ya que al ser ingeridos por las diferentes especies de animales, tales como camarones, aves, cabras y cabezas de ganado.