(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 327 596**

(21) Número de solicitud: 200801230

(51) Int. Cl.:

C07F 3/06 (2006.01) ***C07F 19/00*** (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01) ***A61K 47/34*** (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)

(12) PATENTE DE INVENCIÓN B1

(22) Fecha de presentación: **29.04.2008**

(43) Fecha de publicación de la solicitud: **30.10.2009**

Fecha de la concesión: **28.07.2010**

(45) Fecha de anuncio de la concesión: **10.08.2010**

(45) Fecha de publicación del folleto de la patente: **10.08.2010**

(73) Titular/es: **Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC)** **(Titular al 33.33 %)**
c/ Serrano 117
28006 Madrid, ES
Institut Català de Nanotecnología (INC) **(Titular al 66,67 %)**

(72) Inventor/es: **Ruiz Molina, Daniel;**
Maspoch Comamala, Daniel y
Imaz Gabilondo, Inhar

(74) Agente: **Pons Ariño, Ángel**

(54) Título: **Sistema metalorgánico útil para el encapsulamento y liberación de compuestos de interés, procedimiento de obtención y sus aplicaciones.**

(57) Resumen:
Sistema metalorgánico útil para el encapsulamiento y liberación de compuestos de interés, procedimiento de obtención y sus aplicaciones.
La presente invención describe un sistema metalorgánico que comprende: a) una sal o complejo de un ión metálico, al menos, un ligando orgánico, y una sustancia de interés a encapsular, perteneciente al siguiente grupo: una entidad biológica, fármaco, una vacuna, un agente de contraste de diagnóstico, un marcador, compuesto orgánico, compuesto inorgánico, compuesto metalorgánico o nanomaterial o nanodispositivos. Igualmente, se describe el procedimiento de obtención y sus aplicaciones para la liberación y/o protección y/o almacenamiento y de dichas sustancias en el sector farmacéutico, químico, medioambiental, médico e industrial.

ES 2 327 596 B1

Aviso: Se puede realizar consulta prevista por el art. 37.3.8 LP.

Venta de fascículos: Oficina Española de Patentes y Marcas. Pº de la Castellana, 75 – 28071 Madrid

DESCRIPCIÓN

Sistema metalorgánico útil para el encapsulamiento y liberación de compuestos de interés, procedimiento de obtención y sus aplicaciones.

Sector de la técnica

La presente invención se enmarca en el área científico-técnica de la Nanotecnología, Biotecnología, Medicina, Ciencia de los Materiales y Química dentro del sector de la fabricación, encapsulación y funcionalización de sistemas metalorgánicos.

Estado de la técnica

El descubrimiento de nuevos sistemas que permiten el encapsulamiento de otras sustancias es uno de los retos científicos más actuales debido a la gran variedad de aplicaciones en sectores tan dispares como el farmacéutico, el médico o el medioambiental que presentan estos sistemas [J. L. Chávez, J. L. Wong, A. V. Jovanovic, E. K. Sinner, R. S. Duran, IEE Proc. Nanobiotechnol, 2005, 152, 73]. En la actualidad existen básicamente seis clases de sistemas que sirven para la encapsulación de otras sustancias. Dichos sistemas son los dendrímeros [J. F. G. A. Jansen, E. M. M. de Brabander-van den Berg, E. W. Meijer, Science, 1994, 266, 1226; R. M. Crooks, M. Zhao, L. Sun, V. Chechik, L. K. Yeung, Acc. Chem. Res., 2001, 34, 181], las micro y nanopartículas de polímeros orgánicos [R. Grez, Y. Minamitake, M. T. Peracchia, V. Trubetskoy, V. Torchilin, R. Langer, Science, 1994, 263, 1600], los liposomas [D. D. Lasic, D. Papahadjopoulos, Science, 1995, 267, 1275], las micelas de fosfolípidos [B. Dubertret, P. Skourides, D. J. Norris, V. Noireaux, A. H. Brivanlou, A. Libchaber, Science, 2002, 298, 1759], las ciclodextrinas [K. Uekama, F. Hirayama, T. Irle, Chem. Rev., 1998, 98, 2045] y las nanopartículas de carbono [R. S. Rufo, D. L. Lorente, B. Chan, R. Malhotra, S. Subramoney, Science, 1993, 259, 346].

Hasta ahora, dichos sistemas han sido utilizados para encapsular un gran número y amplia variedad de sustancias. Por ejemplo, la encapsulación de partículas magnéticas en micropartículas de polímeros orgánicos ha creado nuevos sistemas para la grabación magnética [D. Horák, E. Petrovský, A. Kapicka, T. Frederichs, J. Magn. Magn. Mater., 2007, 311, 500; L. P. Ramírez, K. Landfester, Macromol. Chem. Phys. 2003, 204, 22]. Así mismo, sistemas donde se han encapsulado moléculas que experimentan cambios con algún estímulo se han utilizado como sensores [J. Rubio Retama, B. Lopez-Ruiz, E. Lopez-Cabarcos, Biomaterials, 2003, 24, 2965].

Uno de los sectores donde la micro- y nanoencapsulación ha experimentado un mayor auge ha sido en el médico y farmacéutico [D. F. Emerich, C. G. Thanos, Expert Opi. Bio. Ther., 2003, 3, 655; M. N. V. Ravi Kumar, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2000, 3, 234]. En efecto, la encapsulación de fármacos, drogas o genes o cualquier otro elemento biológico y su posterior liberación controlada en lugares del cuerpo específicos están teniendo un gran impacto en áreas tan diversas como la cardiología, oncología, endocrinología, inmunología, etc. [M. N. V. Ravi Kumar, J. Pharm. Pharmaceut. Sci., 2000, 3, 234; D. A. Edwards, J. Hanes, G. Caponetti, J. Hrkach, A. Ben-Jebria, M. L. Eskew, J. Mintzes, D. Deaver, N. Lotan, R. Langer, 1997, 276, 1868]. Estos sistemas presentan toda una serie de ventajas en comparación con los procesos convencionales de administración de fármacos porque 1) limitan los efectos secundarios debido a la liberación selectiva del fármaco en zonas específicas a tratar; 2) reducen la cantidad necesaria de fármaco; 3) mantienen de manera prolongada los niveles de fármaco; 4) facilitan la administración de los fármacos; y 5) aumentan la solubilidad de los fármacos [R. Langer, Nature, 1998, 392, 5]. Todas estas ventajas están propiciando que estos sistemas ya se estén usando con éxito en el tratamiento de enfermedades como el cáncer y problemas pulmonares. Debido a su importancia, dichos sistemas están teniendo una gran repercusión en la economía mundial. Por ejemplo, la venta de estos sistemas en los Estados Unidos permitió una facturación de $54.2 billones en 2004, $64.1 billones en 2005 y $67.7 billones en 2006. Este aumento de las ganancias así como la posibilidad de curar enfermedades hasta ahora mortales ha iniciado una carrera muy prometedora hacia el desarrollo y mejora de los sistemas de encapsulación y liberación de fármacos más conocidos (liposomas, dendrímeros y micropartículas poliméricas) y hacia el descubrimiento de nuevos sistemas.

Por otro lado, en los últimos años, los materiales metalorgánicos y más concretamente los polímeros de coordinación macrocristalinos han mostrado una gran variedad de propiedades (por ej. porosidad, magnetismo, electrónica, fluorescencia, etc.) y aplicaciones (por ej. intercambio de iones, absorción, sensores, etc.) [C. J. Janiak, Chem. Soc. Dalton Trans 2003, 2781]. Debido a la gran variedad de geometrías y propiedades exhibidas por estos materiales y el número casi ilimitado de ligandos orgánicos y/o iones metálicos empleados, se pueden diseñar y preparar materiales metalorgánicos de composiciones, dimensiones, morfologías y propiedades deseadas. Por este motivo, no es de extrañar la reciente aparición de nuevas tendencias centradas hacia la miniaturización de estos materiales a escalas micro- y nanométricas.

La síntesis de las primeras partículas esféricas metalorgánicas formadas a partir de la polimerización coordinativa infinita de iones metálicos unidos por ligandos orgánicos data del año 2005. En ese año, el grupo del Prof. Chad A. Mirkin patentó y publicó la síntesis de una clase muy particular de partículas esféricas metalorgánicas [Chemically tailorable nanoparticles realized through metal-metalloligand coordination chemistry. C. A. Mirkin, M. Oh, B.-K. Oh, WO2007053181; M. Oh, C. A. Mirkin, Nature 2005, 438, 651; M. Oh, C. A. Mirkin, Angew. Chem. Int. Ed. 2006, 45, 5492]. Estas partículas eran sintetizadas exclusivamente con iones metálicos (Zn, Cu, Mn, Pb, Ni, Co, Cd, y Cr) y ligando tipo bases de Schiff. La síntesis consiste primero en mezclar una sal metálica con fórmula $M(O_2CCH_3)_y$ (M =

Zn, Cu, Mn, Pb, Ni, Co, Cd y Cr) y un complejo metálico pre-sintetizado y finalmente precipitar las partículas metalorgánicas mediante un disolvente no polar (pentano, éter etílico, tolueno, hexano y benceno). En ese mismo año, el grupo del Prof. Wang publicó también la síntesis de partículas metalorgánicas utilizando una metodología muy similar [X. Sun, S. Dong, E. Wang, J. Am. Chem. Soc. 2005, 127, 13102]. Nuevas partículas metalorgánicas se sintetizaron mezclando H_2PtCl_6 (fuente del ión metálico) y la p-phenylenediamina (ligando orgánico) en agua. Finalmente, ya en el año 2006 y 2007, se publicó una nueva ruta sintética para la síntesis de partículas metalorgánicas formadas a partir de la polimerización coordinativa infinita de iones metálicos unidos por ligandos orgánicos. Estas partículas formadas por iones de Fe y ligandos triazol o iones de Gd y un ligando dicarboxílico se sintetizaron utilizando la técnica de micelas reversas o basada en microemulsiones [E. Coronado, J. R. Galán-Mascarás, M. Monrabal-Capilla, J. García-Martínez, P. Pardo-Ibañez, Adv. Mater. 2007, 19, 1359; W. J. Rieter, K. M. L. Taylor, H. An, W. Lin, W. Lin, J. Am. Chem. Soc. 2006, 128, 9024].

Sin embargo, hasta la fecha no se ha descrito el uso de estas partículas metolorgánicas como encapsuladores o transportadores de otras sustancias.

Descripción de la invención

Descripción breve

Un aspecto de la invención lo constituye un sistema metalorgánico, en adelante sistema metalorgánico de la invención, que comprende:

a) una sal o complejo de un ión metálico, perteneciente al siguiente grupo: iones metálicos de la serie de transición, preferentemente, zinc, cobre, hierro, cadmio, manganeso, níquel y cobalto, y de la familia de las tierras raras, preferentemente, gadolinio, europio, terbio y uranio, aluminio y galio.

b) al menos, un ligando orgánico,

c) y una sustancia de interés a encapsular, perteneciente al siguiente grupo: una entidad biológica, fármaco, una vacuna, un agente de contraste de diagnóstico, un marcador compuesto orgánico, compuesto inorgánico, compuesto metalorgánico o nanomaterial (nanopartículas, nanotubos, nanhilos, nanocristales) o nanodispositivos,

encontrándose esta última englobada por las dos primeras.

Un aspecto particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el complejo de un ión metálico es $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el ligando orgánico es 1,4-bis(imidazol-1-ylmetil)benzeno (Bix).

Una realización particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el ligando orgánico es 1,4-bis(imidazol-1-ylmetil)benzeno (Bix) y el complejo de un ión metálico es $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (Ejemplos 1, 2, 3 y 4).

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el sistema metalorgánico de la invención funcionalizado mediante una especie, por ejemplo un anticuerpo, una bacteria, un virus, una célula, una proteína, un azúcar, ADN, un fármaco, una droga, un compuesto orgánico, un compuesto fluorescente, un compuesto inorgánico, un compuesto metalorgánico o un nanomaterial (nanopartículas, nanotubos, nanohilos y nanocristales).

Otro aspecto de la invención lo constituye un procedimiento de obtención del sistema metalorgánico de la invención, en adelante procedimiento de la invención, que comprende las siguientes etapas:

a) una etapa de adición de los distintos elementos - sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés - en una única solución de reacción, la cual se encuentra en agitación, y que puede ser llevada a cabo por una de las formas siguientes:

   i) la adición de una sal o complejo de un ión metálico a una solución que contiene uno o varios ligandos orgánicos y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa -al añadir la sal o complejo de un ión metálico dentro de la solución que contiene uno o varios ligandos orgánicos se inicia la formación de la partícula metalorgánica que automáticamente encapsula la sustancia de interés que está presente en el medio de reacción (véase Ejemplo 1);

   ii) la adición de uno o varios ligandos orgánicos dentro de la solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa (véase Ejemplo 3).

   iii) la sustancia de interés se adiciona a una solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y uno o varios ligandos orgánicos o vicerversa; o

iv) La adición de la sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés a un disolvente en donde el sistema metalorgánico sea insoluble o viceversa;

b) agitación, por ejemplo mediante ultrasonidos de la solución de mezcla obtenida en a), preferentemente a temperatura ambiente, y

c) separación de los sistemas metalorgánicos obtenidos en b) mediante centrifugación y su redispersión posterior.

Finalmente, otro aspecto de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizado o no, de la presente invención, para la liberación y/o protección y/o almacenamiento y/o variar las propiedades, por ejemplo, como aumentar su solubilidad o disminuir su toxicidad, de sustancias de interés.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizado o no, en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica diagnóstica o terapéutica. Y por ende, forma parte de la presente invención una composición farmacéutica que comprenda el sistema metalorgánico de la invención.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizado o no, en la elaboración de catalizadores, de sensores, agentes de contraste, biomarcadores, semiconductores magnéticos y de dispositivos para grabación magnética.

Descripción detallada

La invención propuesta se centra en la descripción de un nuevo sistema metalorgánico de encapsulamiento de y liberación de sustancias activas así como procedimiento para la encapsulación de sustancias de diversa naturaleza (por ej. fármacos, partículas magnéticas, drogas, proteínas, etc.) en micro- y nanosistemas metalorgánicos.

La presente invención se basa en que los inventores han observado que es posible, sorprendentemente, la encapsulación de sustancias de interés formando un sistema metalorgánico cuando una sal o complejo de un ión metálico (sustancia A), uno o varios ligandos orgánicos (denominados B) y dicha sustancia de interés (C, entiéndase una sustancia o más sustancias a encapsular) se mezclan en un medio, mediante la formación inmediata de una partícula metalorgánica compuesta por A y B que encapsula C formada a partir de la polimerización coordinativa infinita, es decir, la unión de iones metálicos a través de los ligandos orgánicos (Esta unión es como en los polímeros orgánicos, infinita) - de iones metálicos unidos por ligandos orgánicos. Los sistemas metalorgánicos así obtenidos presentan un amplio rango de tamaño, entre 1 nm hasta 100 micrómetros, habiéndose obtenido con los ejemplos descritos un tamaño mínimo de 130 nm y preferentemente entre 150 nm y 5 micras. Por otro lado, tal como se observa en la Figura 2, la sustancia de interés queda encapsulada y protegida en el interior del sistema metalorgánico obtenido, obteniéndose sistemas de formas esféricas muy bien definidas (Figura 2 y 3) lo que permite una fácil identificación y seguimiento de las mismas.

Hay que destacar, que hasta la fecha, se utilizaban procedimientos de conjugación de iones metálicos con ligandos orgánicos para fabricar compuestos metalorgánicos macroscópicos con aplicaciones en absorción, catálisis, intercambiadores de iones, sensores, magnetismo y óptica, pero nadie había llevado a cabo y comprobado que pudieran además formar micro- y nanocápsulas con el fin de encapsular y liberar compuestos de interés.

Además, se ha comprobado que uno de los requerimientos para que dicha metodología funcione es que la partícula metalorgánica compuesta por la sal o complejo de un ión metálico y uno o varios ligandos orgánicos tiene que ser insoluble en el medio de reacción porque la micropartícula se genera por precipitación rápida, condición bastante común en la formación de partículas metalorgánicas [Chemically tailorable nanoparticles realized through metal-metalloligand coordination chemistry. C. A. Mirkin, M. Oh, B.-K. Oh, WO2007053181]. Si la sal o complejo de un ión metálico y el ligando orgánico son solubles en el medio de reacción final no se forman las micro- y nanopartículas.

El sistema metalorgánico de esta invención para la encapsulación y/o liberación de sustancias no sólo añade un nuevo sistema a los ya existentes - liposomas, partículas esféricas de polímeros orgánicos, micelas de fosfolípidos, ciclodextrinas, nanopartículas de carbono y dendrímeros- sino que permite la obtención de nuevos sistemas funcionales donde se combinan las propiedades propias de las partículas metalorgánicas (como porosidad, magnetismo, electrónica, fluorescencia, etc.) con las ventajas y aplicaciones que ofrece la encapsulación y las propiedades de las sustancias encapsuladas, ya sean fármacos, partículas magnéticas, drogas, proteínas, agentes de contraste de diagnóstico, vacunas, etc. A modo de ejemplo, con dicha invención se pueden obtener sistemas para su uso en la liberación de fármacos (véase Ejemplo 4), almacenamiento y/o protección de sustancias diversas, como sensores, biomarcadores, agentes de detección (véase Ejemplo 2), semiconductores magnéticos y la grabación magnética y, en consecuencia, con aplicaciones en sectores tan diversos como la medicina, la electrónica, la catálisis, medioambiental, etc.

Por tanto, un aspecto de la invención lo constituye un sistema metalorgánico, en adelante sistema metalorgánico de la invención, que comprende:

a) una sal o complejo de un ión metálico, perteneciente al siguiente grupo: iones metálicos de la serie de transición, preferentemente, zinc, cobre, hierro, cadmio, manganeso, níquel y cobalto, y de la familia de las tierras raras, preferentemente, gadolinio, europio, terbio y uranio, aluminio y galio.

b) al menos, un ligando orgánico, y

c) una sustancia de interés a encapsular, perteneciente al siguiente grupo: una entidad biológica, fármaco, una vacuna, un agente de contraste de diagnóstico, un marcador, compuesto orgánico, compuesto inorgánico, compuesto metalorgánico o nanomaterial (nanopartículas, nanotubos, nanohilos, nanocristales) o nanodispositivos,

encontrándose esta última englobada por las dos primeras.

Tal como se utiliza en la presente invención el término "sal o complejo de un ion metálico" se refiere a iones metálicos de la serie de transición, por ejemplo, zinc (véase Ejemplos 1, 2, 3 y 4), cobre, hierro, cadmio, manganeso, níquel y cobalto, de la familia de las tierras raras, por ejemplo, gadolinio, europio, terbio y uranio, aluminio y galio.

Tal como se utiliza en la presente invención el término "ligando orgánico" se refiere a un compuesto orgánico con uno o más grupos funcionales, donde el/los grupo/s funcional/es pueden ser ácidos carboxílicos, grupos fosfóricos, alcoholes, tioles, aminas, catecoles y cualquier grupo funcional derivado del nitrógeno, como por el ejemplo el Bix (Chemically tailorable nanoparticles realized through metal-metalloligand coordination chemistry. C. A. Mirkin, M. Oh, B.-K. Oh, WO2007053181).

Un aspecto particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el complejo de un ión metálico es $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el ligando orgánico es 1,4-bis(imidazol-1-ylmetil)benzeno (Bix).

Una realización particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde el ligando orgánico es 1,4-bis(imidazol-1-ylmetil)benzeno (Bix) y el complejo de un ión metálico es $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (véase Ejemplos 1, 2, 3 y 4).

Otro aspecto particular de la invención lo constituye un sistema metalorgánico donde la entidad biológica a encapsular pertenece al siguiente grupo: bacteria, virus, célula eucariota, proteína, anticuerpo, azúcares, ADN y RNA.

Las nano- y microcápsulas o sistemas metalorgánicos descritos en la presente invención pueden presentar distintos tamaños, habiéndose alcanzado diámetros mínimos de 130 nm.

Por otro lado, para aplicaciones donde el reconocimiento específico de dianas biológicas sea necesario, el sistema metalorgánico de la invención puede ser funcionalizado en su superficie exterior con otra especie (sustancia), como por ejemplo un anticuerpo, para dirigir a dicho sistema a los tejidos diana, por ejemplo, células tumorales. En este sentido, la funcionalización del sistema metalorgánico de la invención puede realizarse mediante la adición de una solución de la especie que sirve para funcionalizar (por ejemplo, un anticuerpo, un compuesto fluorescente, etc.) dentro de la dispersión que contiene el sistema metalorgánico ya sintetizado. Mediante interacciones que pueden ser de tipo van der Waals, electrostáticas, de puentes de hidrógeno, tipo π-π, de coordinación o covalentes, dichas especies interaccionan con los sistemas metalorgánicos funcionalizando su superficie.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el sistema metalorgánico de la invención funcionalizado mediante una especie, por ejemplo un anticuerpo, una bacteria, un virus, una célula, una proteína, un azúcar, ADN, un fármaco, una droga, un compuesto orgánico, un compuesto fluorescente, un compuesto inorgánico, un compuesto metalorgánico o un nanomaterial (nanopartículas, nanotubos, nanohilos y nanocristales).

Otro aspecto de la invención lo constituye un procedimiento de obtención del sistema metalorgánico de la invención, en adelante procedimiento de la invención, que comprende las siguientes etapas:

a) una etapa de adición de los distintos elementos - sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés - en una única solución de reacción, la cual se encuentra en agitación, y que puede ser llevada a cabo por una de las formas siguientes:

i) la adición de una sal o complejo de un ión metálico a una solución que contiene uno o varios ligandos orgánicos y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa -al añadir la sal o complejo de un ión metálico dentro de la solución que contiene uno o varios ligandos orgánicos se inicia la formación de la partícula metalorgánica que automáticamente encapsula la sustancia de interés que está presente en el medio de reacción (véase Ejemplo 1);

ii) la adición de uno o varios ligandos orgánicos dentro de la solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa (véase Ejemplo 3).

iii) la sustancia de interés se adiciona a una solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y uno o varios ligandos orgánicos o vicerversa; o

iv) La adición de la sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés a un disolvente en donde el sistema metalorgánico sea insoluble o viceversa;

b) agitación, por ejemplo mediante ultrasonidos de la solución de mezcla obtenida en a), preferentemente a temperatura ambiente, y

c) separación de los sistemas metalorgánicos obtenidos en b) mediante centrifugación y su redispersión posterior.

El tamaño de estos sistemas metalorgánicos se puede controlar variando las condiciones de reacción, por ejemplo, modulando las concentraciones de las soluciones (del metal y ligando orgánico) iniciales (véase Ejemplo 6). Por otro lado, también se podría modular las dimensiones controlando la velocidad de adición de dichas soluciones. Estas pautas en general son:

- Mayor velocidad de adición, más pequeñas son los sistemas metalorgánicas (véase partículas metalorgánicas sin encapsular están publicadas en Angewandte Chemie Internacional Edition 2008, 47, 1857).

- Mayor concentración generalmente conlleva obtener sistemas metalorgánicas más pequeños, a menor concentración, más grandes (véase Ejemplo 6, Figura 8).

De esta manera, en función del sistema metalorgánico de la invención concreto y del tamaño deseado, un experto medio en la materia y con la información suministrada en la presente invención podría diseñar fácilmente las condiciones de reacción adecuadas.

Entre los sectores a utilizar estos sistemas metalorgánicos, la medicina es el campo donde estas micro y nanocápsulas tienen más potencial debido a su capacidad de encapsular fármacos, vacunas, drogas, péptidos, proteínas o moléculas de ADN para luego liberarlas de manera controlada y precisa en tejidos o puntos específicos del cuerpo humano. Dentro de esta área, la invención aquí presentada permite la obtención de nuevos sistemas con ventajas respeto a los sistemas tradicionales. A modo de ejemplo, con el uso de iones metálicos de la familia de las tierras raras, se obtienen partículas metalorgánicas que emiten fluorescencia a longitudes de onda superiores a 500 nm (límite por encima del cual las células, órganos y tejidos en general no emiten fluorescencia), y en las cuales se encapsulan las sustancias deseadas (véase Ejemplo 4 y Figura 5). En este caso, la fluorescencia intrínseca de las partículas metalorgánicas posibilita su seguimiento en el interior de organismos vivos durante el proceso de transporte en el organismo humano y durante la liberación de la sustancia o en células *in vitro*. Otro ejemplo práctico en dicho sector sería fármacos encapsulados en partículas metalorgánicas que actúan simultáneamente como agentes de contraste y sistemas avanzados de liberación de fármacos. Estas partículas, sintetizadas con iones tales como Gd(III) o Eu(III), permiten la detección, seguimiento y tratamiento simultaneo de enfermedades. Además, si dichas partículas se funcionalizan o sectorizan con el anticuerpo adecuado, el sistema final puede reconocer sitios específicos del cuerpo y así actuar sólo lugares particulares.

Finalmente, otro aspecto de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizada o no, de la presente invención, para la liberación y/o protección y/o almacenamiento y/o variar las propiedades, por ejemplo, como aumentar su solubilidad o disminuir su toxicidad, de sustancias de interés.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizado o no, en la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica diagnóstica o terapéutica. Y por ende, forma parte de la presente invención una composición farmacéutica que comprenda el sistema metalorgánico de la invención.

Otro aspecto particular de la invención lo constituye el uso del sistema metalorgánico, funcionalizado o no, en la elaboración de catalizadores, de sensores, agentes de contraste, biomarcadores, semiconductores magnéticos y de dispositivos para grabación magnética.

Descripción de las figuras

Figura 1.- La figura 1 muestra el esquema descriptivo del proceso de formación del sistema metalorgánico de la invención que encapsula sustancias. La encapsulación se produce cuando la especie a encapsular (C) está presente en el medio donde se realiza la fabricación de los sistemas metalorgánicos sintetizados mediante un proceso donde se mezcla un ión metálico (A) y un ligando orgánico (C).

Figura 2.- La figura 2 muestra las imágenes obtenidas por microscopia de transmisión electrónica de las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 (20 nm de diámetro medio; Fluka) encapsuladas en el interior del sistema metalorgánico. Las imágenes se han obtenido utilizando un microscopio de transmisión electrónica JEOL TEM 2010F. Se incluyen barras blancas como referencia de tamaño.

Figura 3. La Figura 3 muestra imágenes de microscopia fluorescente del sistema metalorgánico de la invención con moléculas orgánicas fluorescentes encapsuladas (fluoresceína (Fluka) en verde y de la Rodamina-B en rojo (Sigma-Aldrich)). Ambas imágenes han sido adquiridas utilizando un microscopio óptico AxioObserver Z1M (Zeiss Microscope). En la parte inferior se muestra el correspondiente espectro de emisión de fluorescencia (línea verde) que de-

muestra una forma muy similar a la de las especies encapsuladas en estado libre (línea roja). Dichos espectros han sido adquiridos mediante un equipo fluorímetro de Applied Photophysics con un láser pulsado de Quantel, y demuestran que las sustancias encapsuladas no son modificadas durante el proceso de encapsulación.

Figura 4. La Figura 4 muestra una imagen de microscopia fluorescente del sistema metalorgánico de la invención con fluoresceína (Fluka) encapsulada sintetizado según el método versión ii del procedimiento de la invención. Dicha imagen ha sido adquirida utilizando un microscopio óptico AxioObserver Z1M (Zeiss Microscope).

Figura 5.- La figura 5 muestra en el lado izquierdo imágenes de microscopia de rastreo (esquina izquierda de la imagen) y de fluorescencia del sistema metalorgánico donde se ha encapsulado el fármaco antitumoral doxorubicina. En la parte derecha se muestra el correspondiente espectro de emisión de fluorescencia donde se observa que la doxorubicina no ha sido modificada durante el proceso de encapsulación (línea negra -DOXO en PBS- *vs* línea roja-DOXO encapsulada). La imagen de rastreo y la de fluorescencia han sido tomadas utilizando respectivamente un microscopio de rastreo Hitachi S-570 y un microscopio óptico AxioObserver Z1M (Zeiss Microscope). Las intensidades de fluorescencia han sido adquiridas mediante un equipo fluorímetro de Applied Photophysics con un láser pulsado de Quantel.

Figura 6.- La figura 6 muestra el seguimiento por fluorescencia de la liberación de doxorubicina desde el sistema metalorgánico donde se ha encapsulado previamente la doxorubicina. En el interior de la figura se muestra un esquema ilustrativo del proceso de liberación de fármacos en dicho sistema metalorgánico. El espectro de emisión de fluorescencia ha sido adquirido mediante un equipo fluorímetro de Applied Photophysics con un láser pulsado de Quantel.

Figura 7.- La Figura 7 muestra imágenes de microscopia fluorescente del sistema metalorgánico de la invención con fluoresceína (Fluka) encapsulada en verde (lado izquierdo imagen) y de la Rodamina-B (Sigma-Aldrich) funcionalizada en rojo (lado derecho imagen). Ambas imágenes han sido adquiridas utilizando un microscopio óptico AxioObserver Z1M (Zeiss Microscope).

Figura 8.- La Figura 8 muestra una imagen de las medidas realizadas utilizando la técnica de dispersión luz de los diferentes sistemas metalorgánicos fabricados variando las concentraciones de las soluciones de iones Zn(II) y el ligando orgánico Bix. Dichas medidas han sido adquiridas utilizando un Malvern Zetasizer Nano-ZS differential light scattering.

Ejemplos de realización de la invención

Los ejemplos siguientes se ofrecen para ilustrar y no para limitar las reivindicaciones de la invención.

Ejemplo 1

Encapsulación de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 en el sistema metalorgánico de la invención

La metodología aquí presentada permite la encapsulación de nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 en sistemas metalorgánicos. Según el método usado (versión i del procedimiento de la invención), las nanopartículas de Fe_3O_4 encapsuladas en sistemas metalorgánicos se obtienen por adición, a temperatura ambiente y bajo agitación en ultrasonidos (durante 10 minutos), de una solución (agua; 5 ml; pureza milli-Q) de $Zn(NO_3)_2{\cdot}6H_2O$ (150 mg; 98% pureza, Sigma-Aldrich) dentro de una solución (etanol absoluto; 25 ml; ROMIL) que contiene el ligando orgánico 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl)benceno (Bix; 121 mg; sintetizado mediante el procedimiento descrito por Dhal, (P. K. Dhal, F. H. Arnold, Macromolecules, 1992, 25, 7051) y las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 dispersas (0.1 ml; 20 nm de diámetro medio; Fluka) (Figura 1). Inmediatamente, se observa la precipitación de un sólido disperso marrón, color de las nanopartículas de Fe_3O_4, que se encuentran ya encapsuladas en los sistemas metalorgánico de la invención.

Los sistemas metalorgánicos con las nanopartículas encapsuladas son separados por centrifugación (1000 RPM; 15 minutos) y redispersados con etanol (etanol absoluto; 15 ml; ROMIL). Este proceso es repetido varias veces, más concretamente hasta cuatro veces (los ciclos de lavado son importantes para obtener los sistemas metalorgánicos con la sustancia encapsulada puros, aunque el número de lavados es aleatorio, hay sistema que con un ciclo ya sería suficiente y otros que requerirán de varios ciclos, siendo en todos los casos fácil de determinar por un experto). Finalmente, los sistemas separados y limpiados pueden ser conservados en estado sólido o redispersados en etanol o en solución de tampón de fosfato salino para obtener finalmente una solución coloidal de dichas partículas encapsuladas (Figura 2).

Las imágenes obtenidas por microscopia de transmisión electrónica demuestran que las nanopartículas magnéticas de Fe_3O_4 (sustancia de interés) se encuentran encapsuladas en el interior del sistema metalorgánico de la invención formando formas esféricas casi perfectas de, aproximadamente, entre 300-500 nm.

Ejemplo 2

Encapsulación de moléculas orgánicas fluorescentes en el sistema metalorgánico de la invención

Según el método usado (versión i del procedimiento de la invención), las moléculas orgánicas fluorescentes encapsuladas en sistemas metalorgánicos se obtienen por adición, a temperatura ambiente y bajo agitación (10 minutos), de una solución conteniendo el ión metálico (agua; 5 ml; pureza milli-Q) de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (150 mg; 98% pureza, Sigma-Aldrich) dentro de una solución (etanol absoluto; 25 ml; ROMIL) que contiene el ligando orgánico 1,4-bis (imidazol-1-ylmethyl)benceno (Bix; 121 mg; sintetizado mediante el procedimiento descrito Dhal, (P. K. Dhal, F. H. Arnold, Macromolecules, 1992, 25, 7051) y una molécula orgánica fluorescente disuelta como fluoresceína (0.4 mg; Fluka) o Rodamina-B (0.5 mg; Sigma-Aldrich). Inmediatamente, se observa la precipitación de un sólido disperso del color de la molécula fluorescente encapsulada.

Los sistemas metalorgánicos con las moléculas fluorescentes encapsuladas son separados por centrifugación (1000 RPM; 15 minutos) y redispersados con etanol (etanol absoluto; 15 ml; ROMIL). Este proceso es repetido cuatro veces. Finalmente, los sistemas separados y limpiados pueden ser conservados en estado sólido o redispersados en etanol o en solución de tampón de fosfato salino para obtener finalmente una solución coloidal de dichas partículas encapsuladas (Figura 3).

Como se puede observar se obtienen sistemas metalorgánicos de formas esféricas muy bien definidas de un tamaño entre 0.5-1 micra con un tamaño bastante homogéneo. Por otro lado, la lectura de los espectros demuestra que las sustancias encapsuladas no son modificadas o degradadas durante el proceso de encapsulación por lo que pueden ser identificadas y seguidas durante su utilización posterior (Figura 3). Los sistemas metalorgánicos obtenidos en este ejemplo se almacenaron durante 5 meses como solución coloidal en etanol, manteniéndose estables tras este tiempo y la fluoresceína también.

Ejemplo 3

Encapsulación de fluoresceína en el sistema metalorgánico de la invención

Según el método usado (versión ii del procedimiento de la invención), la fluoresceína encapsulada en sistemas metalorgánicos se obtiene por adición, a temperatura ambiente y bajo agitación (10 minutos), de una solución (etanol absoluto; 25 ml; ROMIL) conteniendo el ligando orgánico 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl)benceno (Bix; 121 mg; sintetizado mediante el procedimiento descrito Dhal, (P. K. Dhal, F. H. Arnold, Macromolecules, 1992, 25, 7051) dentro de una solución (agua (5 ml; pureza milli-Q)/etanol absoluto (5 ml; ROMIL) que contiene el ión metálico $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (150 mg; 98% pureza, Sigma-Aldrich) y fluoresceína (0.4 mg; Fluka) disuelta (Figura 4). Inmediatamente, se observa la precipitación de un sólido disperso del color de la molécula fluorescente encapsulada.

Los sistemas metalorgánicos con la fluoresceína encapsulada son separados por centrifugación (1000 RPM; 15 minutos) y redispersados con etanol (etanol absoluto; 15 ml; ROMIL). Este proceso es repetido cuatro veces. Finalmente, los sistemas separados y limpiados pueden ser conservados en estado sólido o redispersados en etanol o en solución de tampón de fosfato salino para obtener finalmente una solución coloidal de dichas partículas encapsuladas (Figura 4).

Como se puede observar se obtienen sistemas metalorgánicos de formas esféricas muy bien definidas de un tamaño entre 0.5-1 micra con un tamaño bastante homólogo.

Ejemplo 4

Encapsulación de doxorubicina en sistema metalorgánico de la invención y su liberación controlada

Según el método usado (versión i del procedimiento de la invención), la molécula orgánica doxorubicina (fármaco antitumoral) encapsulada en sistemas metalorgánicos se obtiene por adición, a temperatura ambiente y bajo agitación (10 minutos), de una solución conteniendo el ión metálico (agua; 5 ml; pureza milli-Q) de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (150 mg; 98% pureza, Sigma-Aldrich) dentro de una solución (etanol absoluto; 25 ml; ROMIL) que contiene el ligando 1,4-bis (imidazol-1-ylmethyl)benceno (Bix; 121 mg; sintetizado mediante el procedimiento descrito Dhal, (P. K. Dhal, F. H. Arnold, Macromolecules, 1992, 25, 7051) y la doxorubicina (0.5 mg; Fluka) (Figura 1). Inmediatamente, se observa la precipitación de un sólido disperso del color de la doxorubicina.

Las sistemas metalorgánicos con la doxorubicina encapsulada son separados por centrifugación (1000 RPM; 15 minutos) y redispersados con etanol (etanol absoluto; 15 ml; ROMIL). Este proceso es repetido cuatro veces. Finalmente, los sistemas separados y limpiados pueden ser conservados en estado sólido o redispersados en etanol o en un tampón de fosfato salino para obtener finalmente una solución coloidal de dichas partículas encapsuladas (Figura 5).

Como se puede observar se obtienen sistemas metalorgánicos de formas esféricas muy bien definidas de un tamaño entre 200-300 nm con un tamaño bastante homólogo. Por otro lado, la lectura de los espectros demuestra que la doxorubicina encapsulada no ha sido modificada o degradada durante el proceso de encapsulación por lo que puede seguir ejerciendo su actividad biológica durante su utilización posterior (Figura 5).

Por otro lado, y para por ejemplo las aplicaciones terapéuticas es importante la liberación del fármaco por parte del sistema metalorgánico de la invención. Así, el proceso de liberación controlada *in vitro* se estudió poniendo una bolsa sellada de diálisis (Mw= 3000; Spectrum Lab) con 3 ml de dispersión concentrada en solución de tampón de fosfato salino (Sigma-Aldrich) del sistema metalorgánico con doxorubicina encapsulada obtenido anteriormente. Esta bolsa se dializó con 100 ml de solución de tampón de fosfato salino (Sigma Aldrich) bajo agitación (continuada durante todo el proceso). La cantidad de doxorubicina liberada fue controlada cada hora colectando 2 ml de la solución de PBS exterior a la bolsa y midiendo la evolución de la señal fluorescente. En dicha evolución se observa una liberación continuada de fármaco durante 8 horas (Figura 6).

Ejemplo 5

Funcionalización con rodamina B un sistema metalorgánico donde se ha encapsulado previamente fluoresceína

Partiendo de una solución coloidal de sistemas metalorgánicos donde previamente se ha encapsulado la fluoresceína (sintetizados según el Ejemplo 2), la funcionalización de la superficie externa de dichos sistemas se realiza por adición, a temperatura ambiente y bajo agitación (10 minutos), de una solución (etanol absoluto; 1 ml; ROMIL) conteniendo la rodamina ($C \sim 10^{-3}$ M; Sigma-Aldrich) dentro de la solución (etanol absoluto; 5 ml; ROMIL) coloidal que contiene los sistemas metalorgánicos encapsuladores de la fluoresceína. Las sistemas metalorgánicos con la fluoresceína encapsulada y funcionarizada con la rodamina B son separados por centrifugación (1000 RPM; 10 minutos) y redispersados con etanol (etanol absoluto; 5 ml; ROMIL). Este proceso es repetido cuatro veces. Finalmente, los sistemas separados y limpiados pueden ser conservados en estado sólido o redispersados en etanol (Figura 7).

Como se puede observar se obtienen sistemas metalorgánicos de formas esféricas, los cuales han conservado su tamaño de 0.5 - 1 μm. El estudio de las imágenes de fluorescencia (Figura 7) indica que ambas moléculas fluorescentes (fluoresceína encapsulada y rodamina B en la superficie) forman parte del sistema metalorgánico final funcionalizado.

Ejemplo 6

Control del tamaño de sistemas metalorgánicos de la invención con fluoresceína encapsulada

Según el método usado (versión i del procedimiento de la invención), las dimensiones de los sistemas metalorgánicos de la invención donde se ha encapsulado fluoresceína se modula variando las concentraciones de los componentes de la reacción. En un procedimiento general, la encapsulación de fluoresceína en los sistemas metalorgánicos se realiza con la adición, a temperatura ambiente y bajo agitación (10 minutos), de una solución conteniendo el ión metálico (agua; pureza milli-Q) de $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$ (98% pureza, Sigma-Aldrich) dentro de una solución (etanol absoluto; ROMIL) que contiene el ligando orgánico 1,4-bis(imidazol-1-ylmethyl)benceno (Bix; sintetizado mediante el procedimiento descrito Dhal, (P. K. Dhal, F. H. Arnold, Macromolecules, 1992, 25, 7051) y la fluoresceína (0.4 mg; Fluka). Inmediatamente, se observa la precipitación de un sólido disperso con el color de la molécula fluorescente encapsulada, y se añade etanol absoluto (100 ml; ROMIL) para estabilizar los sistemas metalorgánicos formados. Así, dependiendo de las concentraciones del ión metálico y del ligando orgánico Bix que se usan en dicho procedimiento general, el tamaño de los sistemas metalorgánicos varia según la Tabla 1.

TABLA 1

Cantidad de $Zn(NO_3)\cdot 6H_2O$ (mg)	Volumen H_2O (ml)	Cantidad de Bix (mg)	Volumen Etanol (ml)	Cantidad Fluoresceína (mg)	Tamaño Sistema Metalorgánico (nm)
150	20	120	100	0.4	1050
150	10	120	50	0.4	600
150	5	120	20	0.4	270
150	1	120	5	0.4	130

Como se puede observar se obtienen sistemas metalorgánicos de formas esféricas muy bien definidas cuyos tamaños han sido calculados utilizando la microscopia electrónica de transmisión y medidas de dispersión láser (Figura 8).

REIVINDICACIONES

1. Sistema metalorgánico útil para encapsular sustancias **caracterizado** porque comprende:

a) una sal o complejo de un ión metálico de la serie de transición o de la familia de las tierras raras, seleccionado de la lista que comprende zinc, cobre, hierro, cadmio, manganeso, níquel, cobalto, gadolinio, europio, terbio, uranio, aluminio o galio.

b) al menos, un ligando orgánico, y

c) una sustancia de interés a encapsular, seleccionadas del grupo que comprende: una entidad biológica, un fármaco, una vacuna, un agente de contraste de diagnóstico, un marcador, un compuesto orgánico, un compuesto inorgánico, un compuesto metalorgánico o un nanomaterial,

encontrándose esta última englobada por las dos primeras.

2. Sistema metalorgánico según la reivindicación 1 **caracterizado** porque el complejo de un ión metálico es $Zn(NO_3)_2 \cdot 6H_2O$.

3. Sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 2 **caracterizado** porque el ligando orgánico es un compuesto orgánico con uno o más grupos funcionales, donde el/los grupo/s funcional/es se seleccionan de la lista que comprende ácidos carboxílicos, grupos fosfóricos, alcoholes, tioles, aminas, catecoles y cualquier grupo funcional derivado del nitrógeno.

4. Sistema metalorgánico según la reivindicación 3 **caracterizado** porque el ligando orgánico es 1,4-bis(imidazol-1-ylmetil)benzeno (Bix).

5. Sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4 **caracterizado** porque la sustancia de interés a encapsular es una entidad biológica seleccionada de la lista que comprende una bacteria, un virus, una célula eucariota, una proteína, un anticuerpo, azúcares, ADN o RNA.

6. Sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 4, donde la sustancia de interés a encapsular es un nanomaterial seleccionado de la lista que comprende nanopartículas, nanotubos, nanohilos, nanocristales o nanodispositivos.

7. Sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 6 **caracterizado** porque se encuentra funcionalizado en su superficie exterior con otra especie o sustancia.

8. Sistema metalorgánico según la reivindicación 7 **caracterizado** porque la especie o sustancia se seleccionad del grupo que comprende un anticuerpo, una bacteria, un virus, una célula, una proteína, un azúcar, ADN, un fármaco, una droga, un compuesto orgánico, un compuesto fluorescente, un compuesto inorgánico, un compuesto metalorgánico o un nanomaterial.

9. Procedimiento de obtención del sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8 **caracterizado** porque las siguientes etapas:

a) adición de los distintos elementos - sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés - a una solución de reacción, la cual se encuentra en agitación, de cualquiera de las siguientes formas:

i) la adición de una sal o complejo de un ión metálico a una solución que contiene uno o varios ligandos orgánicos y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa;

ii) la adición de uno o varios ligandos orgánicos dentro de la solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y la sustancia de interés a encapsular o vicerversa.

iii) la sustancia de interés se adiciona a una solución que contiene la sal o complejo de un ión metálico y uno o varios ligandos orgánicos o vicerversa; o

iv) La adición de la sal o complejo de un ión metálico, ligando orgánico y sustancia de interés a un disolvente en donde el sistema metalorgánico sea insoluble o viceversa;

b) agitación de la solución de mezcla obtenida en a), y

c) separación de los sistemas metalorgánicos obtenidos en b).

10. Procedimiento según reivindicación 9, donde la agitación del paso b) se realiza mediante ultrasonidos a temperatura ambiente y/o la separación del paso c) mediante centrifugación y su redispersión posterior.

11. Uso del sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8 para la liberación y/o protección y/o almacenamiento y/o variar las propiedades de las sustancias de interés encapsuladas.

12. Uso del sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8 para la elaboración de un medicamento o composición farmacéutica diagnóstica o terapéutica.

13. Composición farmacéutica diagnóstica o terapéutica **caracterizada** porque comprende el sistema metalorgánico según las reivindicaciones 1 a la 8.

14. Uso del sistema metalorgánico según cualquiera de las reivindicaciones 1 a la 8 para la elaboración de catalizadores, de sensores, agentes de contraste, biomarcadores, semiconductores magnéticos o dispositivos para grabación magnética.

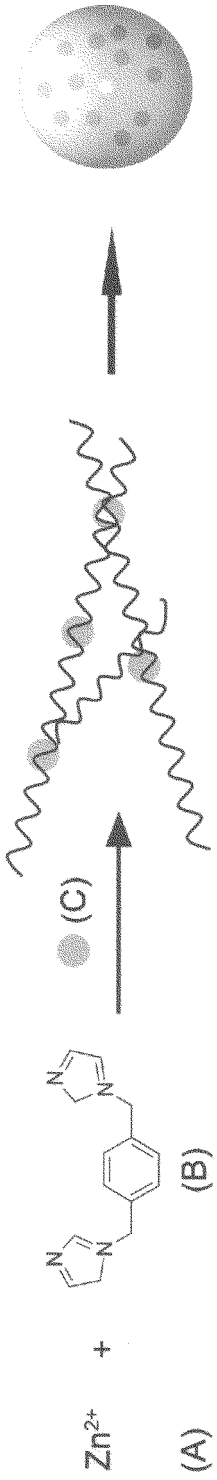

Fig 1

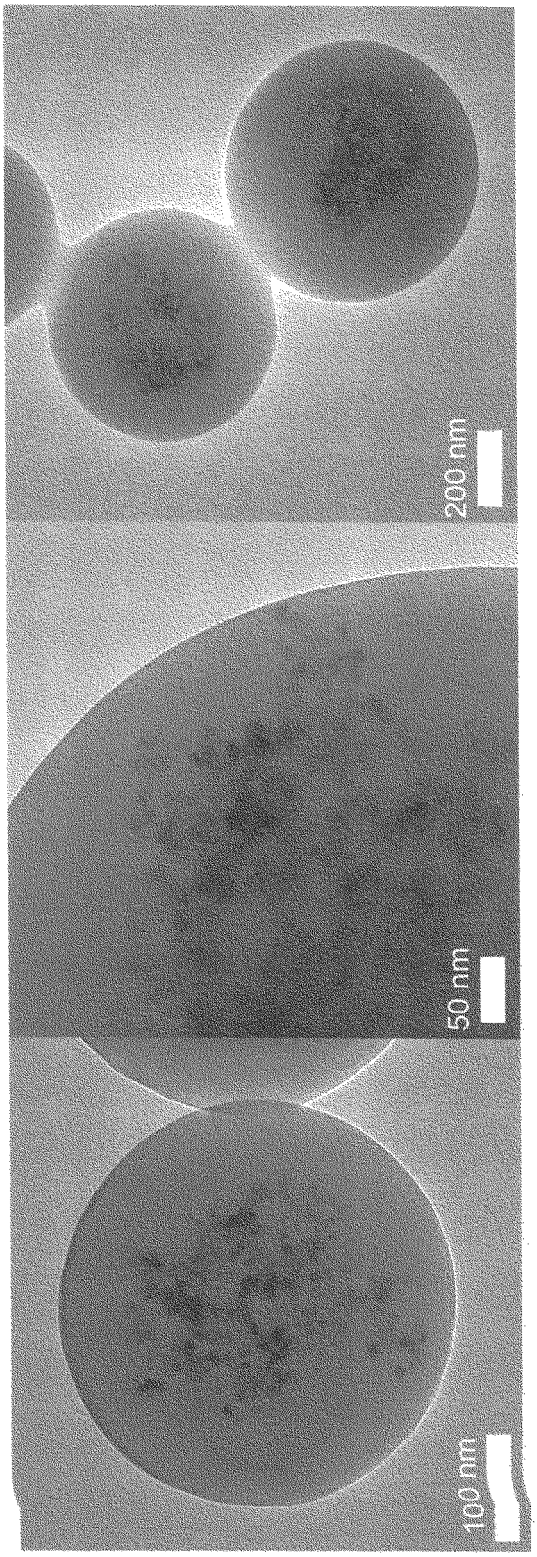

Fig 2

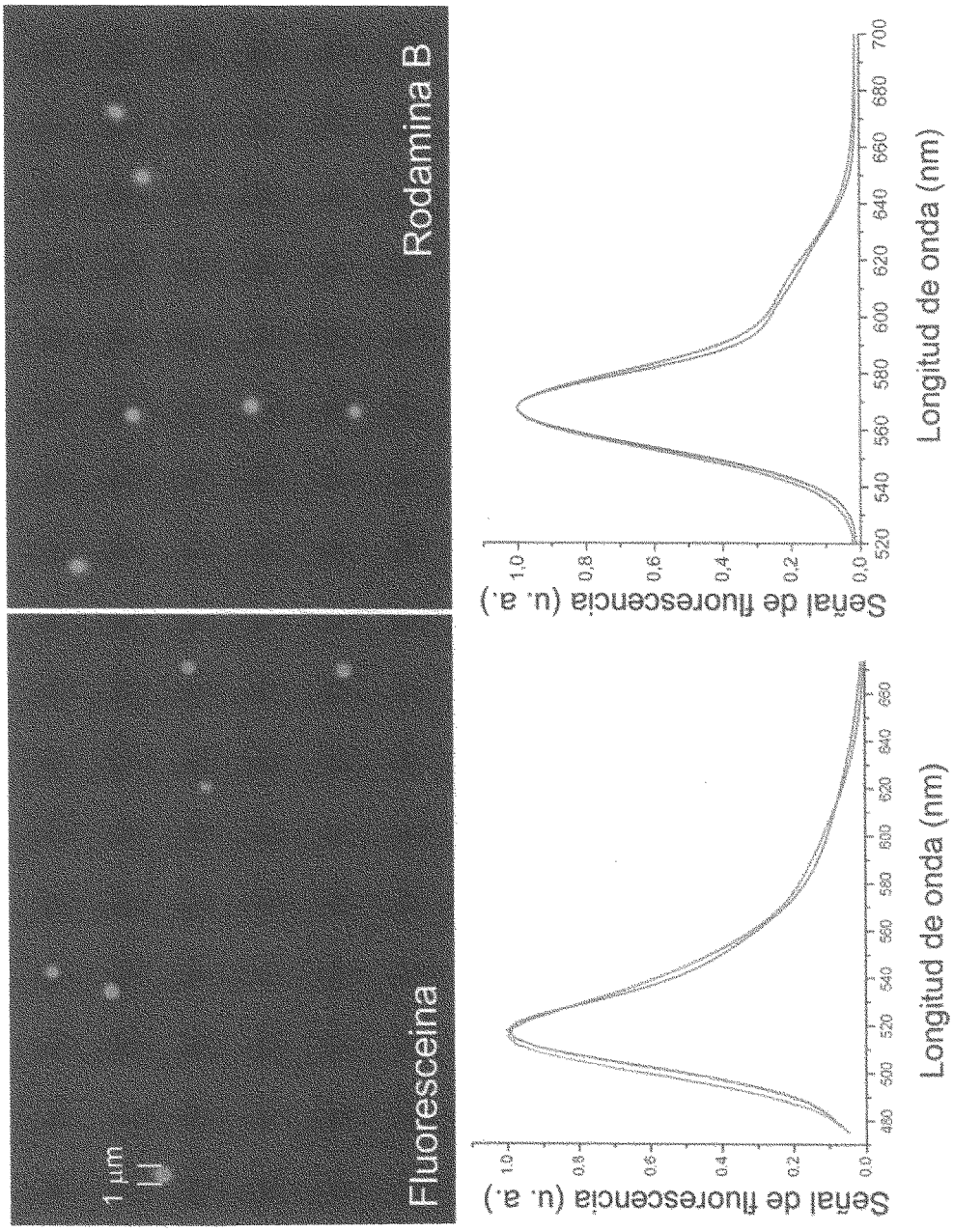
1 µm
Fluoresceina
Rodamina B
Señal de fluorescencia (u. a.)
Longitud de onda (nm)
Señal de fluorescencia (u. a.)
Longitud de onda (nm)

Fig 3

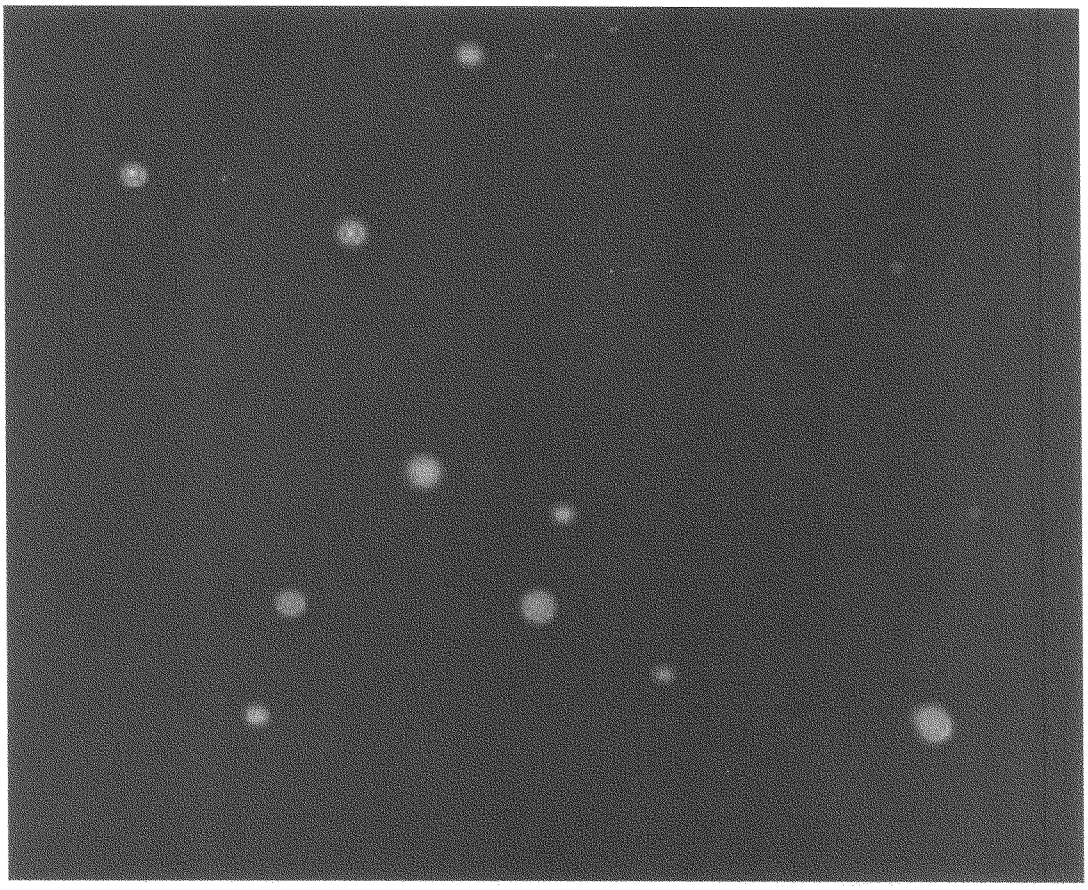

Fig 4

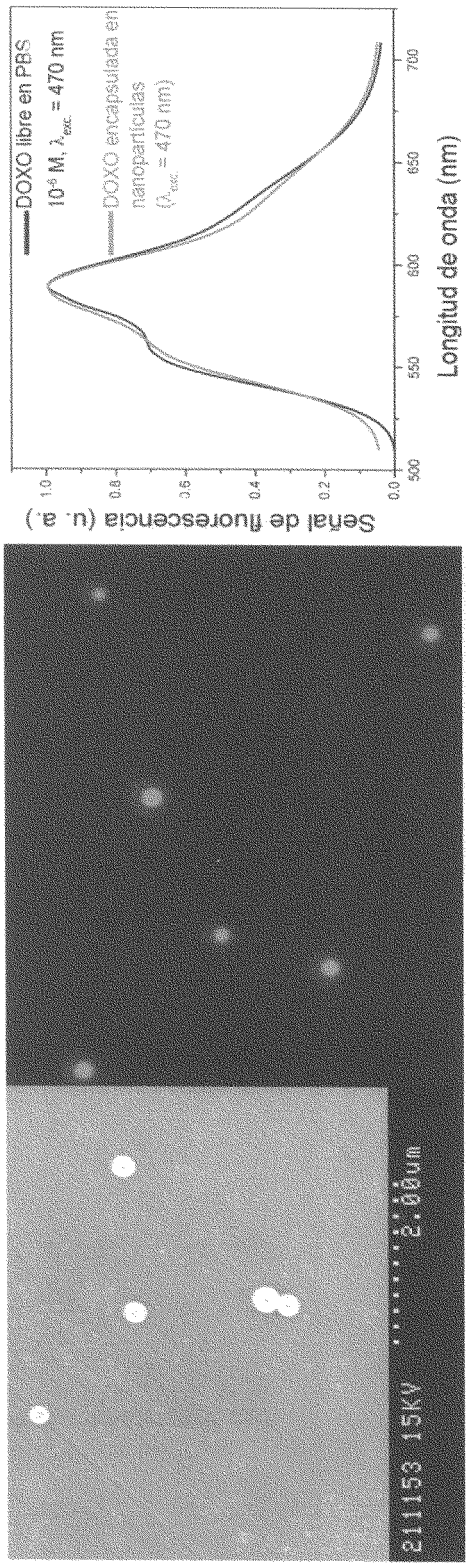
DOXO libre en PBS
10-6 M, λexc. = 470 nm
DOXO encapsulada en nanopartículas
(λexc. = 470 nm)
Señal de fluorescencia (u. a.)
Longitud de onda (nm)
0.0
0.2
0.4
0.6
0.8
1.0
500
550
600
650
700
211153 15KV
2.00um

Fig 5

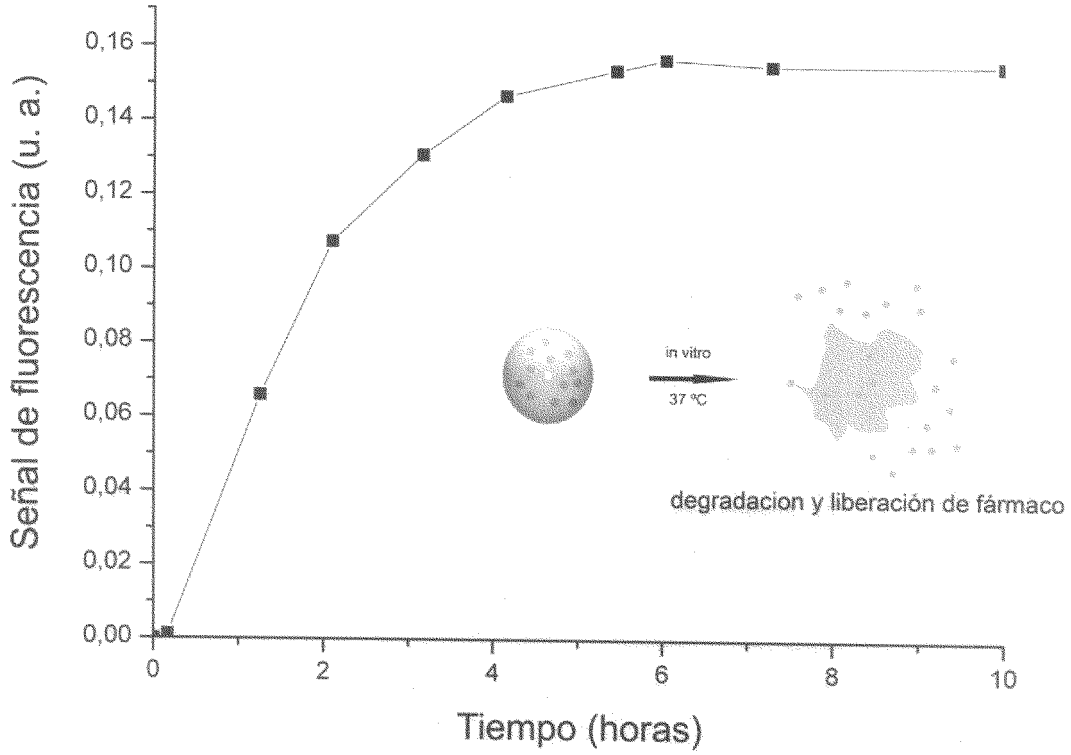
Señal de fluorescencia (u. a.)
0,16
0,14
0,12
0,10
0,08
0,06
0,04
0,02
0,00
0
2
4
6
8
10
Tiempo (horas)
in vitro
37 ºC
degradacion y liberación de fármaco

Fig 6

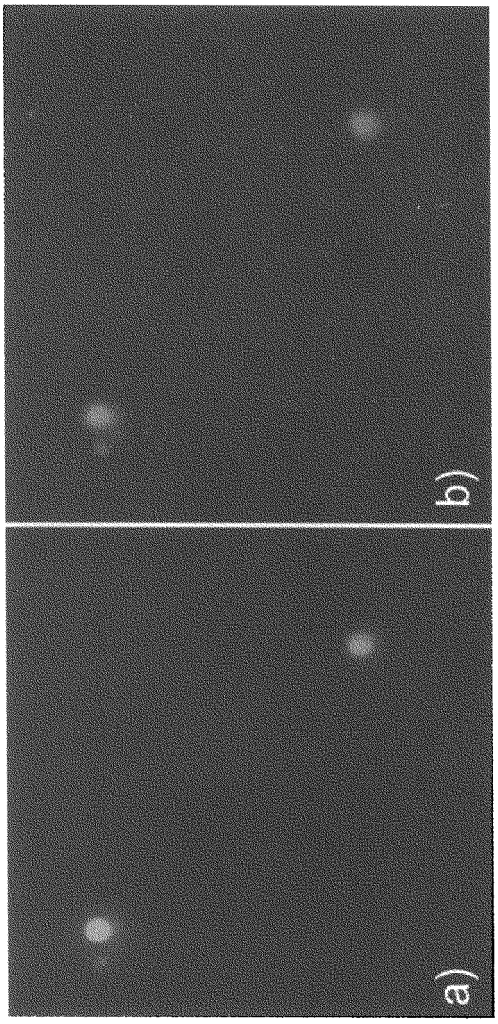

Fig 7

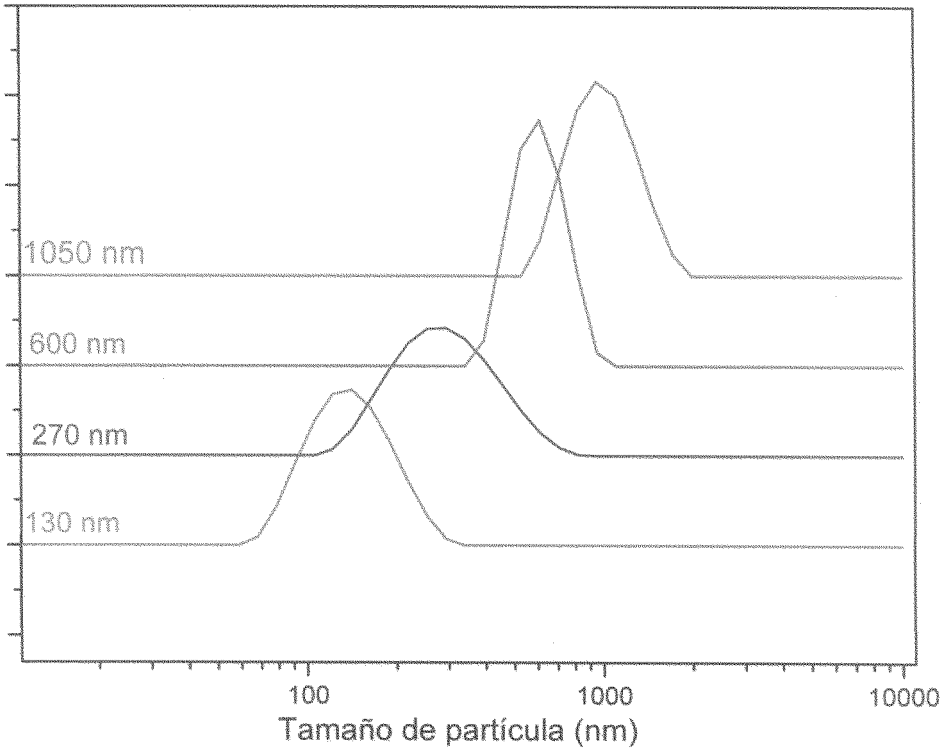
1050 nm
600 nm
270 nm
130 nm
100
1000
10000
Tamaño de partícula (nm)

Fig 8

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) ES 2 327 596

(21) Nº de solicitud: 200801230

(22) Fecha de presentación de la solicitud: **29.04.2008**

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

(51) **Int. Cl.:** Ver hoja adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) Documentos citados	Reivindicaciones afectadas
X	P. HORCAJADA et al., "Metal-organic frameworks as efficient materials for drug delivery", Angew. Chem. Int. Ed., 2006, vol. 45, nº 36, páginas 5974-5978.	1,3,9-13
A	CA 2648222 A1 (BASF SE) 25.10.2007, páginas 2-4,14,18.	1-13
A	W. J. RIETER et al., "Surface modification and functionalization of nanoscale metal-organic frameworks for controlled release and luminescence sensing", JACS, 2007, vol. 129, nº 32, páginas 9852-9853.	1-13

Categoría de los documentos citados

X: de particular relevancia
Y: de particular relevancia combinado con otro/s de la misma categoría
A: refleja el estado de la técnica
O: referido a divulgación no escrita
P: publicado entre la fecha de prioridad y la de presentación de la solicitud
E: documento anterior, pero publicado después de la fecha de presentación de la solicitud

El presente informe ha sido realizado

☒ para todas las reivindicaciones ☐ para las reivindicaciones nº:

Fecha de realización del informe	Examinador	Página
31.07.2009	E. Dávila Muro	1/4

CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

C07F 3/06 (2006.01)
C07F 19/00 (2006.01)
A61K 47/24 (2006.01)
A61K 47/34 (2006.01)
A61K 9/51 (2006.01)

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

C07F, A61K

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

INVENES, EPODOC,WPI,CAPLUS

OPINIÓN ESCRITA

Nº de solicitud: 200801230

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 31.07.2009

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2,4-8,14	**SÍ**
	Reivindicaciones	1,3,9-13	**NO**
Actividad inventiva	Reivindicaciones	2,4-8,14	**SÍ**
(Art. 8.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	1,3,9-13	**NO**

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

Base de la Opinión:

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

1. Documentos considerados:

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

Documento	Número Publicación o Identificación	Fecha Publicación
D01	Angew. Chem. Int. Ed., 2006, vol. 45, nº 36, páginas 5974-5978	2006

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

La invención se refiere a un sistema metal-orgánico que comprende una sal o complejo de un metal de transición o de tierras raras, un ligando orgánico con uno o varios grupos funcionales, y una sustancia encapsulada entre ambos tal como se recoge en la reivindicación 1. La invención también se refiere al procedimiento de obtención del sistema metal-orgánico, y al uso del mismo para la liberación, almacenamiento o variación de las propiedades de la sustancia encapsulada, lo que determina distintas aplicaciones como catalizadores, sensores, biomarcadores, composiciones farmacéuticas, etc..

El documento D01, que se considera el estado de la técnica más próximo a la invención, divulga un sistema híbrido metal-orgánico constituído por iones Cr(III) y ligandos de ácidos di- o tricarboxílicos (ácido 1,3,5-benceno tricarboxílico, ácido 1,4-benceno dicarboxílico y ácido tereftálico) que se utiliza como matriz nanoporosa para la adsorción y liberación controlada de fármacos (en particular, ibuprofeno). Este sistema metal-orgánico se obtiene a partir de una suspensión de Cr metal o en forma de Cr(NO3)3.9H2O y el ligando orgánico en agua, con agitación, seguido de la incorporación del ibuprofeno en una solución de hexano, donde es insoluble.

Las características de las reivindicaciones 1,3,9-13 ya son conocidas a partir de lo que divulga el documento D01. Por lo tanto, esas reivindicaciones no son nuevas ni con actividad inventiva a la vista del estado de la técnica conocido (arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).

En cuanto a las reivindicaciones 2,4-8,14, aunque en D01 se divulga un sistema metalorgánico constituído por un metal de transición, uno o varios ligandos orgánicos y un fármaco encapsulado, no se menciona la utilización del Zn como ión metálico ni del ligando 1,4-bis(imidazol-1-ilmetil)benceno, ni que la sustancia encapsulada sea una entidad biológica (bacteria, virus, proteína, anticuerpo, etc.), o que el sistema metal-orgánico sean nanopartículas funcionalizadas en la superficie exterior con otra sustancia. Tampoco se menciona la utilización de dicho sistema metal-orgánico en aplicaciones como catalizadores, sensores, marcadores o agentes de contraste. Por lo tanto, dichas reivindicaciones se consideran nuevas, con actividad inventiva y aplicación industrial (arts. 6.1 y 8.1 LP 11/1986).