



- (51) **Clasificación Internacional de Patentes:**
A61K 9/00 (2006.01) *A61K 47/00* (2006.01)
- (21) **Número de la solicitud internacional:**
PCT/ES2012/070120
- (22) **Fecha de presentación internacional:**
28 de febrero de 2012 (28.02.2012)
- (25) **Idioma de presentación:** español
- (26) **Idioma de publicación:** español
- (30) **Datos relativos a la prioridad:**
P201130265 1 de marzo de 2011 (01.03.2011) ES
- (71) **Solicitante (para todos los Estados designados salvo US):**
UNIVERSIDAD POLITÉCNICA DE VALENCIA [ES/ES]; Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES).
- (72) **Inventores; e**
- (75) **Inventores/Solicitantes (para US solamente):** **AZNAR GIMENO, Elena** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **MARCOS MARTÍNEZ, María Dolores** [ES/ES]; Universidad

Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **MARTÍNEZ MAÑEZ, Ramón** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **ROS LIS, José Vicente** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **SANCENÓN GALARZA, Félix** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES). **SOTO CAMINO, Juan** [ES/ES]; Universidad Politécnica de Valencia, Centro de Transferencia Tecnológica-UPCT, Camino de Vera, s/n, E-46022 Valencia (ES).

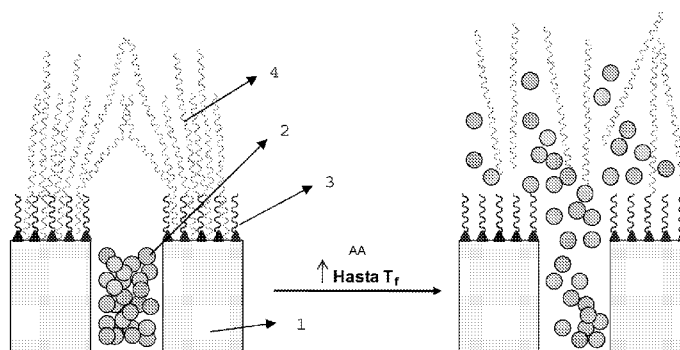
(74) **Mandatario:** **UNGRIA LÓPEZ, Javier**; Avenida Ramón y Cajal, 78, E-28043 Madrid (ES).

(81) **Estados designados (a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección nacional admisible):** AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM,

[Continúa en la página siguiente]

(54) **Title:** THERMOSENSITIVE COMPOUND FOR THE CONTROLLED RELEASE OF ACTIVE OR INDICATOR SUBSTANCES

(54) **Título :** COMPUESTO TERMOSENSIBLE PARA LA LIBERACIÓN CONTROLADA DE SUSTANCIAS ACTIVAS O INDICADOR



AA Until Tr

Figura 1

(57) **Abstract:** The invention relates to a thermosensitive compound for the controlled release of at least one active or indicator substance, characterised in that it comprises: (a) a porous substrate comprising a set of pores containing said active or indicator substance; and (b) an interface layer comprising molecules of a lipophilic nature, said molecules comprising a first end covalently bound to the porous substrate and a second end consisting of lipophilic organic chains bound by non-covalent interactions to a thermosensitive superficial layer situated above the surface of the porous substrate, covering the pores, each thermosensitive superficial layer comprising organic substances of a non-polymeric, lipophilic nature, that, above a threshold value, decrease the interaction thereof with the interface layer, unblocking the pores of the porous substrate and releasing the active or indicator substance. The invention also relates to the method for producing said compound and to the use of said compound for the controlled release of active and indicator substances.

(57) **Resumen:**

[Continúa en la página siguiente]





KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), europea (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(84) Estados designados (*a menos que se indique otra cosa, para toda clase de protección regional admisible*):
ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), euroasiática (AM, AZ,

Publicada:

— *con informe de búsqueda internacional (Art. 21(3))*

La presente invención se refiere a un compuesto termosensible para la liberación controlada de al menos una sustancia activa o indicador, caracterizado por que comprende: (a) un soporte poroso que comprende un conjunto de poros que contienen dicha sustancia activa o indicador; y (b) una capa interfaz que comprende moléculas de naturaleza lipofílica, donde dichas moléculas comprenden un primer extremo unido covalentemente al soporte poroso y un segundo extremo constituido por cadenas orgánicas lipofílicas unidas por interacciones no covalentes a una capa superficial termosensible situada sobre la superficie del soporte poroso, cubriendo los poros, donde dicha capa superficial termosensible comprende sustancias orgánicas de naturaleza lipofílica no polimérica que por encima de una temperatura umbral disminuyen su interacción con la capa interfaz, desbloqueando la entrada de los poros del soporte poroso y liberando la sustancia activa o indicador. Es asimismo objeto de la invención su procedimiento de obtención y el uso de dicho compuesto para la liberación controlada de sustancias activas e indicador.

**Compuesto termosensible para la liberación controlada de
sustancias activas o indicador**

Campo de la invención

5 La invención describe un nuevo sistema de liberación controlada de sustancias activas en respuesta a variaciones de la temperatura como estímulo específico. Entra dentro del campo de la invención también la naturaleza de la unión de la parte sensible a la temperatura con aquella que
10 contiene la sustancia activa. Además, se ha desarrollado la metodología para su preparación y utilización.

Antecedentes de la invención

15 Los sistemas de liberación controlada con respuesta a estímulos ambientales son de interés para una amplia variedad de campos de aplicación, incluyendo biotecnología, medicina, agricultura, medio ambiente, etc. Los estímulos estudiados hasta el momento incluyen entre otros estímulos físicos como variaciones en la temperatura, corriente
20 eléctrica, presión, ultrasonidos, y campos magnéticos. También se encuentran descritos una amplia gama de sistemas que responden a estímulos químicos como pH, disolvente, la presencia de iones, o de ciertas moléculas orgánicas.

25 Entre ellos, son de especial interés los sistemas con respuesta a variaciones de temperatura en aplicaciones biológicas o farmacéuticas, dado que en general los organismos vivos muestran una temperatura constante, de modo que la variación de tan solo algunos grados puede ser indicativa de sintomatologías o requerir una determinada
30 respuesta. Asimismo, los organismos vivos que no mantienen su temperatura constante, ven influenciada su actividad por este factor.

35 Hasta el momento, la mayor parte de los sistemas de liberación controlada estimulados por la temperatura se basan en el uso de polímeros orgánicos que varían su tamaño, porosidad y polaridad en función de transiciones de fase, siendo los más importantes los basados en el quitosan y en derivados de la poliacrilamida o policaprolactama.

Estos sistemas muestran como principales defectos que no en todos los casos pueden funcionar a temperaturas fisiológicas o se pueden controlar mediante el diseño la temperatura a la que se desea se produzca el cambio. Sus propiedades vienen definidas por procesos de polimerización, en algunos casos complicados, que generan residuos y subproductos y pueden dar lugar a diferentes estructuras con su efecto sobre las propiedades del sistema. Además, suelen presentar amplios rangos de temperatura con liberaciones parciales entre los extremos de liberación y no liberación, lo que disminuye su especificidad y conlleva que se trate de procesos de liberación por lo general lentos. Finalmente, debido a su composición química, la respuesta no solo se produce frente a variaciones de temperatura, sino que otra serie de estímulos presentes en disolución pueden dar lugar a la transición actuando como interferentes. Sería el caso por ejemplo de variaciones en el pH.

Por ello, la presente invención se ha centrado en el desarrollo de sistemas de liberación controlada con la temperatura que sean sencillos de preparar y reproducibles, en los que la liberación se produzca en un estrecho rango de temperatura y en la que la presencia de las especies químicas que se encuentren en el medio no provoquen liberaciones descontroladas.

En las últimas décadas, la combinación de los materiales con respuesta a la temperatura para liberación controlada con soportes inorgánicos ha dado lugar al desarrollo de materiales híbridos orgánico-inorgánicos funcionales, basados en interacciones de tipo supramolecular y que actúan siguiendo las reglas del reconocimiento molecular. Una de las combinaciones más prometedoras es con matrices tridimensionales que proporcionan huecos "almacén" y que pueden alojar en su interior gran variedad y cantidad de moléculas o incluso de macromoléculas. Las estructuras resultantes de estos materiales híbridos son interesantes ya que sus propiedades pueden trascender significativamente a aquellas de sus

partes componentes. El desarrollo de materiales con dimensiones (tamaño de partícula y de poro) controlables a escala nanoscópica y con una distribución homogénea, ha permitido la obtención de nuevos materiales con
5 "propiedades a la carta", aplicables en diversas áreas de la ciencia como la bioquímica, la química analítica (desarrollo de sensores) o la ingeniería de materiales.

Los soportes tridimensionales que se emplean en este tipo de sistemas pueden ser sintetizados en una amplia
10 variedad de morfologías con un tamaño de poro definido, y presentan una elevada superficie específica. En general, se pueden utilizar distintos tipos de materiales porosos tales como óxidos de titanio, polímeros orgánicos, carbones porosos, etc., pero es de destacar por el interés que
15 despiertan las sílices porosas del tipo MCM-n (n=41, 48), HMS, MSU-n, MSU-V, FSM-16, KSW-2, SBA-n (n= 1, 2, 3, 8, 11-16) UVM-7, UVM-8, M-UVM-7 o M-UVM-8, o la "sílica hollow". Éstas presentan un tamaño de partícula comprendido generalmente entre 10 nm y varios micrómetros, y una
20 superficie específica de 200 a 1100 m²/g. En esta invención se ha decidido utilizar como ejemplo una sílice porosa de tipo MCM. Los sólidos mesoporosos de la familia MCM son aluminosilicatos con un tamaño de poro comprendido entre 20 y 500 Å y, dependiendo de las condiciones de síntesis, se
25 pueden obtener distintas fases dentro de esta familia (desde la hexagonal en la MCM-41, cúbica en la MCM-48 y laminar en la MCM-50). Uno de los más estudiados es la MCM-41 debido a que se puede preparar controlando el tamaño de poro (tiene un tamaño de poro entre 2 y 3 nm), es altamente
30 estable y de fácil preparación.

El empleo de matrices tridimensionales mesoporosas, es decir, con poros en el rango entre 2 y 50 nm resulta especialmente interesante, ya que son apropiadas como soporte para el desarrollo de materiales híbridos con
35 funciones como el movimiento molecular controlado. Asimismo, puede destacarse la aparición de nuevos materiales híbridos con función de puerta molecular nanoscópica. Este tipo de dispositivos son capaces de

controlar la entrada y salida de moléculas de los poros mediante la acción de un estímulo dado, permitiendo el control del transporte de masa. Resulta muy interesante la posibilidad de liberar especies de interés en un momento
5 dado elegido por el propio usuario sin que se produzca una difusión desde el interior de la matriz hasta el momento elegido. Este hecho, permite la encapsulación y liberación controlada de especies altamente nocivas no sólo para el ser humano, como medicamentos de toxicidad elevada, sino
10 para el medioambiente, como por ejemplo biocidas, que resultan inocuos hasta el momento de su liberación, facilitando enormemente por ejemplo su almacenamiento y transporte hasta el punto de acción. Además, la encapsulación en matrices tridimensionales permite el
15 almacenamiento de la sustancia activa sin tener que modificarla químicamente, ni someterla a medios altamente agresivos como acidez, basicidad o condiciones de óxido-reducción agresivas.

Recientemente se han descrito algunos materiales
20 funcionalizados con puertas moleculares mediante el empleo de estructuras sólidas nanoscópicas organizadas (mesoporosos del tipo MCM-41) en las que se han anclado moléculas orgánicas funcionales en su superficie externa. De esta manera se han descrito materiales funcionalizados
25 con puertas moleculares cuyos ciclos de apertura/cierre están controlados por la presencia de ciertos iones, cambios en el pH del medio, temperatura, reacciones redox, irradiación con luz o en presencia de bio-moléculas. Una de las aplicaciones que se ha dado a este tipo de sistemas es
30 su capacidad de transportar sustancias activas a un sitio específico del organismo y liberarlas de forma controlada mediante estímulos externos o provocados a nivel celular. De entre los sistemas patentados existentes, en las patentes descritas por J. Zink, F. Stoddart y colaboradores
35 (WO 2009/094580 y WO 2009/097439) se utilizan este tipo de materiales para producir una liberación controlada empleando reacciones de oxidación-reducción o cambios de pH como estímulos para el mecanismo de apertura/cierre,

mientras que en otros ejemplos, tales como los descritos por V. Lin y colaboradores en US2006/154069 o US2009/0252811, utilizan nanopartículas de CdS o diferentes polímeros para recubrir el material sintetizado.

5 Pese a la amplia gama de ejemplos de materiales con respuesta a estímulos externos, en el campo de la liberación controlada hay pocas estrategias para conseguir la liberación en función de la temperatura. La más común se basa en el uso de barreras de derivados de poliacrilamida u
10 otros polímeros que varían su polaridad en función de la temperatura debido a cambios de fase.

 Frente a ello, en la presente invención se describe un nuevo sistema de liberación controlada con respuesta a la temperatura basado en la modificación superficial, con
15 materiales con variación de fase no poliméricos, de soportes que contienen el colorante o sustancia activa a ser liberada.

 Como antecedente a este tipo de sistemas cabe mencionar la invención descrita en la solicitud US2002169235, la cual
20 se refiere a un compuesto termosensible para la liberación controlada de sustancias activas formado por un soporte poroso y una capa superficial termosensible, de modo que al aumentar la temperatura, se produce un cambio conformacional en el copolímero permitiendo la liberación
25 de las sustancias ocluidas en la matriz polimérica.

 Sin embargo, a diferencia de la solicitud anterior, un punto fundamental de la presente invención es que el soporte que contiene la sustancia activa y la parte que muestra variación de sus propiedades con la temperatura se
30 encuentran unidas por una molécula covalentemente unida a la primera y formando interacciones no covalentes con la segunda.

 En este tipo de sistema, cuando la temperatura sube por encima de cierto umbral se produce el desbloqueo de los
35 poros que contienen la sustancia activa y su liberación al medio. La variación en los componentes permite obtener sistemas con diferentes capacidades de carga, con prácticamente nula liberación por debajo de la temperatura

crítica y una rápida liberación por encima de esta. La temperatura crítica puede además modularse en un par de grados, permitiendo sistemas "on-off" con respuesta en un estrecho intervalo.

5

Descripción de la invención

En un primer objeto de la invención un compuesto termosensible para la liberación controlada de al menos una sustancia activa o indicador, caracterizado por que

10 comprende:

(a) un soporte poroso que comprende un conjunto de poros que contienen al menos una sustancia activa o indicador;

(b) una capa interfaz que comprende moléculas de naturaleza lipofílica, donde dichas moléculas comprenden un primer extremo unido covalentemente al soporte poroso y un

15 segundo extremo constituido por cadenas orgánicas lipofílicas, preferentemente, cadenas alquílicas, unidas por interacciones no covalentes a una capa superficial termosensible situada sobre la superficie

20 del soporte poroso, cubriendo los poros, donde dicha capa superficial termosensible comprende sustancias orgánicas de naturaleza lipofílica no polimérica que por encima de una temperatura umbral disminuyen su

25 interacción con la capa interfaz, desbloqueando la entrada de los poros del soporte poroso y liberando en consecuencia la sustancia activa o indicador.

Debido a su naturaleza, las moléculas que comprenden la capa interfaz y las que comprenden la capa superficial

30 termosensible se encuentran mezcladas formando en realidad parte de una única capa de recubrimiento.

La presencia de la capa interfaz es fundamental para el adecuado funcionamiento del sistema de liberación controlada ya que, en ausencia de dicha capa interfaz, no

35 se obtendría un control preciso del grosor de la capa de recubrimiento que bloquea la salida de la sustancia activa o indicador, ni se conseguiría la unión de la sustancia sensible a la temperatura al compuesto. De este modo, la

capa interfaz permite obtener un recubrimiento delgado y homogéneo, con un grosor comprendido preferentemente entre 1 y 100 nm. Este grosor puede encontrarse heterogéneamente distribuido sobre la superficie del soporte poroso, o puede
5 que parte del soporte poroso no se encuentre efectivamente recubierto, lo que puede dar lugar a liberaciones extemporáneas o respuestas a diversas temperaturas y en intervalos diversos.

De manera particular, el soporte poroso puede consistir
10 en una matriz inorgánica caracterizada por comprender al menos un material seleccionado preferentemente de un grupo que consiste en metales, semiconductores, polímeros orgánicos, carbones u óxidos de diferentes especies inorgánicas, tales como carbono, titanio, zirconio,
15 silicio, magnesio o boro, entre otros ejemplos. De manera aún más preferida, dicho material puede comprender poros con un tamaño de poro comprendido preferentemente entre 2 y 50 nm y una superficie específica de hasta 1500 m²/g.

En una realización particular de la invención, el
20 soporte poroso puede estar constituido por sílice de elevada superficie específica, preferentemente, superior a 200 m²/g y hasta 1500 m²/g, y más preferentemente, una sílice porosa del tipo MCM-n (n=41, 48), HMS, MSU-n, MSU-V, FSM-16, KSW-2, SBA-n (n= 1, 2, 3, 8, 11-16) UVM-7, UVM-8,
25 M-UVM-7, M-UVM-8, o "sílica hollow". Los sólidos mesoporosos de la familia MCM son aluminosilicatos con tamaño de poro comprendido entre los 20 y 500 Å. Dependiendo de las condiciones de síntesis se pueden obtener distintas fases dentro de esta familia (desde
30 hexagonal en la MCM-41, cúbica en la MCM-48 y laminar en la MCM-50). De manera preferida, el sólido poroso puede consistir en MCM-41, con un tamaño de poro comprendido entre 2-3 nm.

En una realización particular de la invención, la
35 matriz inorgánica del soporte poroso puede comprender nanopartículas magnéticas o de oro ocluidas en la misma. Estas nanopartículas ocluidas en la matriz inorgánica confieren al material propiedades magnéticas u ópticas, con

lo que pueden ser manipuladas magnéticamente, monitorizadas mediante resonancia magnética nuclear o pueden incrementar su temperatura mediante campos magnéticos o impulsos lumínicos.

5 En una realización preferida de la invención, las moléculas de naturaleza lipofílica de la capa interfaz pueden comprender cadenas orgánicas, preferentemente, cadenas con más de 7 carbonos, que pueden contener heteroátomos como O, N, P y S. Estas cadenas pueden
10 consistir preferentemente en cadenas alquílicas. En una realización particularmente preferida de la invención, dicha molécula puede consistir en octadeciltrimetoxisilano.

La presencia de la capa interfaz asegura la fijación de la capa superficial termosensible y controla su adecuada
15 distribución y grosor.

Respecto a las sustancias que comprenden la capa superficial termosensible, dichas sustancias consisten en sustancias orgánicas de naturaleza lipofílica no polimérica que pueden modificar su interacción con la capa interfaz en
20 función de la temperatura, preferentemente, en un intervalo de temperaturas comprendido entre 0 y 100°C. De este modo, una vez superada la temperatura umbral, disminuyen su interacción con la capa interfaz, desprendiéndose y liberando los poros del soporte poroso.

25 En una realización preferida de la invención, la capa superficial termosensible puede comprender hidrocarburos con más de 9 carbonos, y preferentemente con más de 12 carbonos, que pueden contener heteroátomos como O, N, P y S.

30 En una realización preferida adicional de la invención, la capa superficial termosensible puede comprender alcanos de entre 12 y 60 carbonos, preferentemente entre 16 y 30 carbonos, más preferentemente, docosano.

El compuesto termosensible de la invención puede
35 presentarse en forma de polvo. No obstante, la invención puede referirse también a una formulación en la que el compuesto se encuentre en disolución, sobre fibras textiles, o embebido en polímeros.

En una realización particular de la invención, el compuesto termosensible de liberación controlada puede presentar una estructura submicrométrica en forma de material nanoparticulado. El término material
5 nanoparticulado hace referencia a un material cuya estructura micrométrica está formada por nanopartículas de un tamaño comprendido, preferentemente, entre 0 y 750 nm.

Una de las principales ventajas del compuesto objeto de la invención es que permite una liberación prácticamente
10 nula de las sustancias activas por debajo de la temperatura crítica o umbral y una rápida liberación por encima de ésta. La temperatura crítica puede además modularse en un par de grados, permitiendo sistemas "on-off" con respuesta en un estrecho intervalo.

Un segundo aspecto de la invención hace referencia a un procedimiento para la preparación del compuesto descrito, el cual puede partir de soportes porosos que hayan sido previamente funcionalizados superficialmente con la capa interfaz, preferentemente, por técnicas comunes de *grafting*
20 o cocondensación, ampliamente conocidas en la técnica.

De este modo, el procedimiento para la preparación del compuesto termosensible para la liberación controlada de sustancias activas objeto de la invención se caracteriza por que comprende las siguientes etapas:

- 25 a) pesar una cantidad, preferentemente superior a 5 mg y más preferentemente entre 5 mg y 10 g de soporte poroso funcionalizado superficialmente con una capa interfaz que comprende moléculas de naturaleza lipofílica, el cual es suspendido a continuación en un disolvente
30 apolar, preferentemente, un alcano con menos de 10 carbonos, y más preferentemente hexano;
- b) sobre la suspensión obtenida en la etapa anterior, se añade una cantidad adecuada, preferentemente entre 1 y 100 veces el peso del material obtenido en la etapa anterior (a), de las sustancias de naturaleza
35 lipofílica no polimérica que comprenden la capa superficial termosensible, y se procede a agitar para

favorecer la formación de una estructura supramolecular;

- c) se elimina el disolvente, preferentemente mediante centrifugación, y se seca el compuesto obtenido, preferentemente a vacío.

En una realización preferida de la invención, la formación de la suspensión en la etapa (b) puede favorecerse mediante sonicación entre 1 minuto y 6 horas.

Un tercer aspecto de la invención hace referencia al uso del compuesto descrito para la liberación controlada de sustancias activas o como indicadores de variación de temperatura. Para ello, es posible elevar la temperatura del compuesto hasta alcanzar la temperatura umbral a la que se produce una disminución en las interacciones entre la capa interfaz y la capa superficial, desbloqueando los poros de la capa porosa y liberando al medio la sustancia activa o indicador contenida en dichos poros.

En una realización preferida de la invención, la sustancia activa puede consistir en una sustancia seleccionada preferentemente de un grupo que consiste en fármacos, biocidas, perfumes, etc.

En una realización particular adicional de la invención, las sustancias activas pueden consistir en sustancias biológicamente activas, con un tamaño adecuado para poder ser introducidas en el interior de los poros del soporte poroso, y caracterizadas por que no reaccionan con el material que constituye dicho soporte poroso.

Adicionalmente, las sustancias activas pueden consistir en moléculas empleadas para el tratamientos contra el cáncer, como la camptotecina, doxorubicina o el paclitaxel, ácidos nucleicos como siRNA o DNA, moléculas antioxidantes como la n-acetilcisteína, la vitamina E o la vitamina C, moléculas farmacológicamente activas que puedan encapsularse, tales como analgésicos, hormonas, esteroides, antiepilépticos, antihipertensivos, antibióticos, agentes antivirales, cardioestimulantes, polipéptidos, hidratantes, hormonas, agentes de contraste, biocidas, enzimas o anticuerpos, entre otras. Esta liberación controlada de la

sustancia activa puede llevarse a cabo en disolución, al aire, sobre la piel o en sistemas biológicos o celulares.

Asimismo, a efectos de esta patente, se entiende por sustancia indicador una sustancia coloreada o con
5 propiedades fluorescentes o luminiscentes.

Breve descripción de las figuras

Figura 1: Se muestra el esquema de funcionamiento de una realización particular del compuesto termosensible de la invención, denominado "material S1". El material inhibe
10 la liberación de la sustancia activa hasta que es sometido al cambio predefinido de temperatura;

Figura 2: Imagen representativa de microscopía electrónica de transmisión del "material S1", donde puede
15 apreciarse tanto la estructura porosa del material como la capa lipofílica que lo envuelve e inhibe la liberación de la carga o sustancia activa;

Figura 3: Gráfico de la respuesta del "material S1" en función de la temperatura. En el gráfico se representa la
20 variación de absorbancia del indicador (colorante) que se ha liberado a la disolución en función de la temperatura.

Descripción preferida de la invención

A continuación se recogen una serie de ejemplos, con
25 carácter ilustrativo y no limitante de la invención, y con referencia a las figuras que acompañan a esta descripción:

Ejemplo 1. Obtención del "material S1"

En una realización particular de la invención, 50 mg de
30 un sólido poroso (1) de naturaleza mesoporosa silicia de tipo MCM-41 nanoparticulada y modificado superficialmente con cadenas alquílicas de 18 carbonos constituyendo una capa interfaz (3), fue cargado con un indicador (2), concretamente $[\text{Ru}(\text{bipi})_3]\text{Cl}_2$ en 40 mL de hexano, sometiendo
35 la mezcla a sonicado durante 30 minutos. Seguidamente, se añadieron 500 mg de docosano, sometiendo la mezcla a sonicado durante 15 minutos más y formando la capa superficial (4). Finalmente, la mezcla fue agitada durante

15 minutos, centrifugando a 3500 rpm, durante 3 min. El sólido se resuspendió en agua y se agitó durante 2 horas, filtrando y secando a continuación. El material resultante, "material S1", se secó a vacío. La figura 1 muestra un
5 esquema del mismo.

El material se caracterizó usando procedimientos estándar. La Figura 2 muestra una imagen representativa de microscopía de transmisión electrónica en la que puede apreciarse tanto la estructura porosa del material como la
10 capa lipofílica que lo envuelve, pudiéndose estimar que la capa lipofílica tiene un espesor de unos 15 nm.

Ejemplo 2. Actividad como sistema de liberación controlada de S1 en función de la temperatura

15 En este segundo ejemplo, se añadieron 10 mg del "material S1" a 25 mL de agua a la temperatura del experimento. La mezcla se agitó durante una hora en un vaso con una camisa termostatizada a la temperatura del experimento. Seguidamente se midió la cantidad de colorante
20 liberado mediante espectroscopía UV-vis a $\lambda=454$ nm (máximo de absorción del colorante $[\text{Ru}(\text{bipi})_3]\text{Cl}_2$). En la Figura 3 se muestran los resultados obtenidos, observándose que el material no libera colorante hasta que no se supera la temperatura correspondiente al docosano ($42,5^\circ\text{C}$).

25

Reivindicaciones

1. Compuesto termosensible para la liberación controlada de al menos una sustancia activa o indicador, caracterizado por que comprende:
- 5 (a) un soporte poroso que comprende un conjunto de poros que contienen dicha sustancia activa o indicador;
- (b) una capa interfaz que comprende moléculas de naturaleza lipofílica, donde dichas moléculas comprenden un primer
- 10 extremo unido covalentemente al soporte poroso y un segundo extremo constituido por cadenas orgánicas lipofílicas unidas por interacciones no covalentes a una capa superficial termosensible situada sobre la superficie del soporte poroso, cubriendo los poros,
- 15 donde dicha capa superficial termosensible comprende sustancias orgánicas de naturaleza lipofílica no polimérica que por encima de una temperatura umbral disminuyen su interacción con la capa interfaz, desbloqueando la entrada de los poros del soporte
- 20 poroso y liberando la sustancia activa o indicador.
2. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 1, donde el soporte poroso está constituido por al menos un material seleccionado de un grupo que consiste en metales,
- 25 semiconductores, polímeros orgánicos, carbones y óxidos de al menos una especie inorgánica.
3. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 2, donde la especie inorgánica es seleccionada de un grupo que consiste
- 30 en carbono, titanio, zirconio, silicio, magnesio y boro, así como cualquiera de sus combinaciones.
4. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 1, donde el soporte poroso es sílice con una superficie específica
- 35 superior a 200 m²/g.
5. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 4, donde el soporte poroso es sílice seleccionada de un grupo que

consiste en MCM-41, MCM-48, HMS, MSU-n, MSU-V, FSM-16, KSW-2, SBA-1, SBA-2, SBA-3, SBA-8, SBA-11, SBA-12, SBA-13, SBA-14, SBA-15, SBA-16, UVM-7, UVM-8, M-UVM-7, M-UVM-8 y sílica hollow, así como cualquiera de sus combinaciones.

5

6. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las moléculas de naturaleza lipofílica de la capa interfaz comprenden cadenas orgánicas lipofílicas con más de 7 carbonos.

10

7. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 6, donde las cadenas orgánicas lipofílicas comprenden adicionalmente al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, N, P y S.

15

8. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 6 o 7, donde las cadenas orgánicas lipofílicas son cadenas alquílicas.

9. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde las sustancias que comprenden la capa superficial termosensible consisten en hidrocarburos con más de 9 carbonos.

10. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 9, donde los hidrocarburos con más de 9 carbonos comprenden al menos un heteroátomo seleccionado de un grupo que consiste en O, N, P y S.

11. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde la capa superficial termosensible comprende alcanos de entre 12 y 60 carbonos.

12. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el soporte poroso presenta una estructura submicrométrica, en forma de material nanoparticulado formado por nanopartículas de un tamaño comprendido entre 0 y 750 nm.

13. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones anteriores, donde el soporte poroso

40

comprende nanopartículas magnéticas o de oro ocluidas en dicho soporte poroso.

14. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las
5 reivindicaciones anteriores, caracterizado por que se presenta suspendido en disolución, en forma de polvo, sobre fibras textiles o embebido en polímeros.

15. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las
10 reivindicaciones anteriores, caracterizado por que las sustancias activas consisten en sustancias biológicamente activas con un tamaño adecuado para ser introducidas en el interior de los poros del soporte poroso, siendo además dichas sustancias activas inertes respecto al material que
15 constituye el soporte poroso.

16. Compuesto, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, donde las sustancias activas son seleccionadas de un grupo que consiste en moléculas para el
20 tratamiento contra el cáncer, ácidos nucleicos, moléculas antioxidantes, moléculas encapsuladas farmacológicamente activas y biocidas, así como cualquiera de sus combinaciones.

25 17. Compuesto, de acuerdo a la reivindicación 16, donde las moléculas encapsuladas farmacológicamente activas son seleccionadas de un grupo que consiste en analgésicos, hormonas, esteroides, antiepilépticos, antihipertensivos, antibióticos, agentes antivirales, cardioestimulantes,
30 polipéptidos, hidratantes, hormonas, agentes de contraste, enzimas y anticuerpos, así como cualquiera de sus combinaciones.

18. Procedimiento para la preparación de un compuesto de
35 acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17, caracterizado por que comprende:

a) suspender un soporte poroso funcionalizado superficialmente con una capa interfaz que comprende

moléculas de naturaleza lipofílica en un disolvente apolar;

- b) añadir a la suspensión obtenida en la etapa anterior, las sustancias de naturaleza lipofílica no polimérica que comprenden la capa superficial termosensible, y agitar para favorecer la formación de una estructura supramolecular;
- c) eliminar el disolvente y secar el compuesto obtenido.

19. Procedimiento, de acuerdo a la reivindicación 18, donde el disolvente apolar es un alcano con menos de 10 carbonos.

20. Procedimiento, de acuerdo a la reivindicación 19, donde el disolvente apolar es hexano.

21. Procedimiento, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 20, donde la suspensión se logra por sonicación entre 1 minuto y 6 horas.

22. Procedimiento, de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 18 a 21, donde el disolvente se elimina mediante centrifugación.

23. Uso de un compuesto de acuerdo a una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 17 para la liberación controlada de la sustancia activa o indicador contenida en los poros del soporte poroso.

24. Uso, de acuerdo a la reivindicación 23, donde la liberación controlada de la sustancia activa se lleva a cabo en disolución, al aire, sobre la piel o en sistemas biológicos o celulares.

25. Uso, de acuerdo a la reivindicación 23 o 24, caracterizado por que comprende elevar la temperatura del sistema descrito hasta alcanzar la temperatura umbral a la que se produce una disminución en las interacciones entre la capa interfaz y la capa superficial termosensible, desbloqueando los poros del soporte poroso y liberando al

medio la sustancia activa o indicador contenida en dichos poros.

1/2

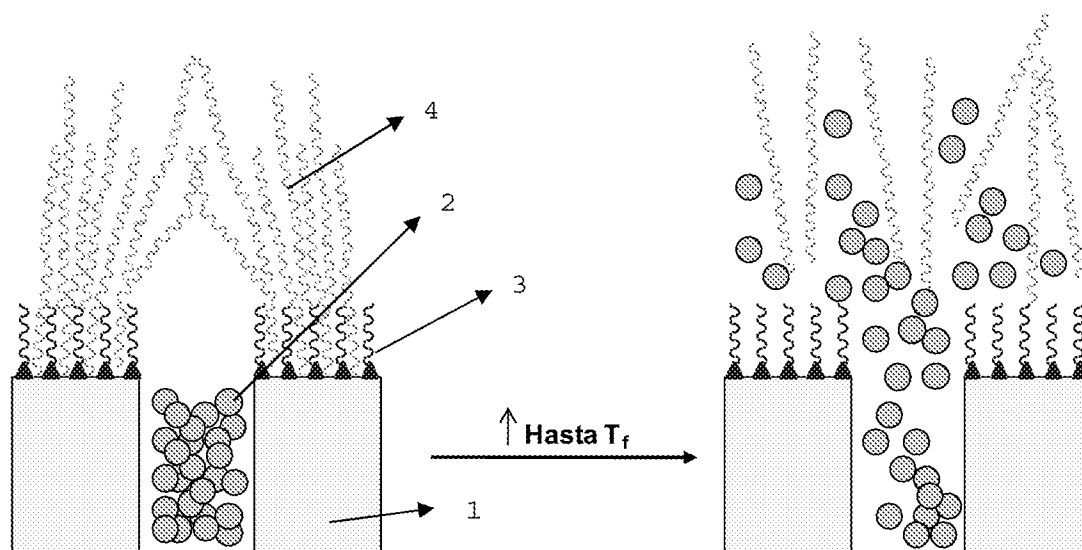


Figura 1

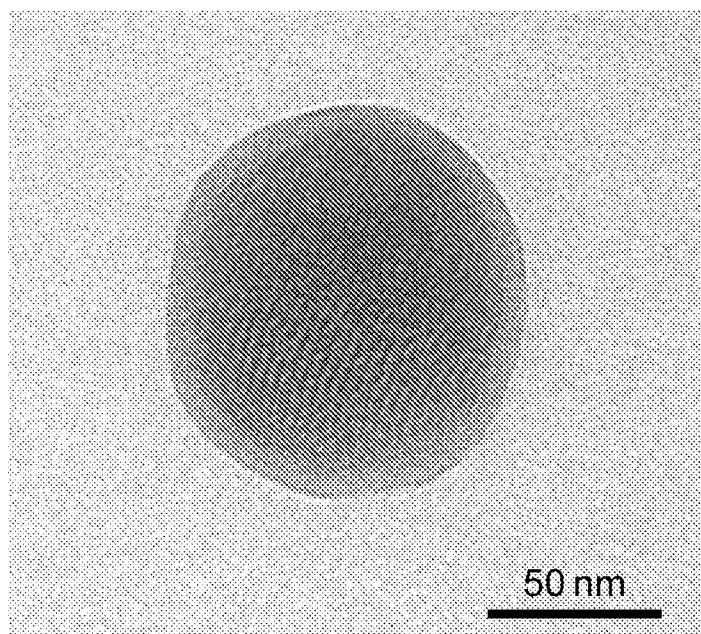


Figura 2

2/2

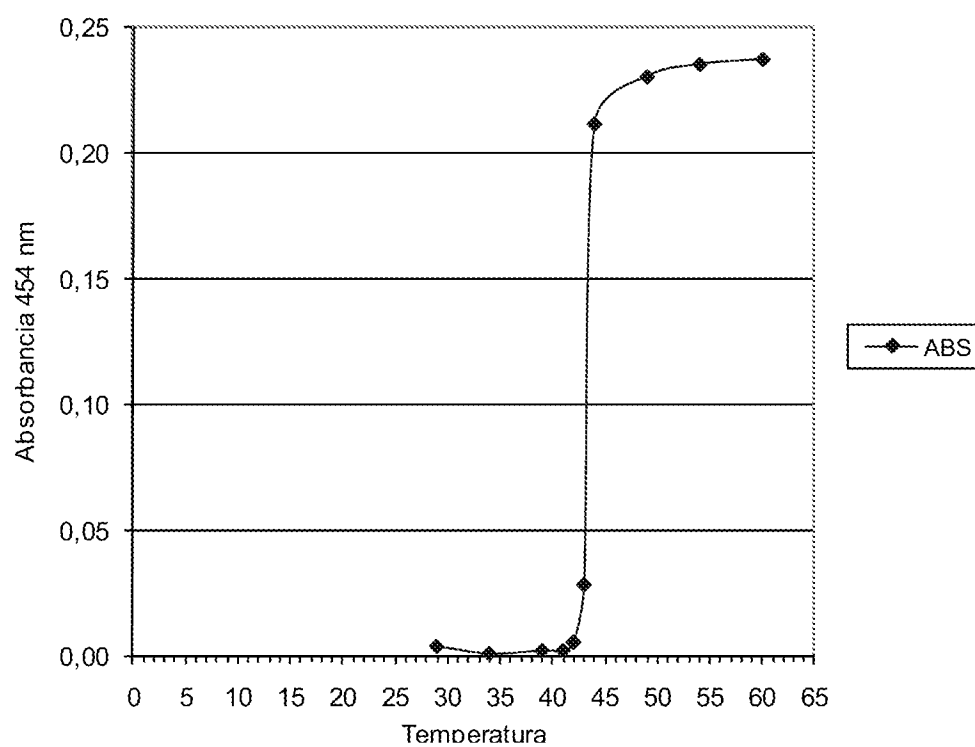


Figura 3

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/ES2012/070120

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

A61K9/00 (2006.01)

A61K47/00 (2006.01)

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	ZHENGYANG ZHOU, SHEMIN ZHU and DI ZHANG, "Grafting of thermo-responsive polymer inside mesoporous silica with large pore size using ATRP and investigation of its use in drug release" Journal of Materials Chemistry 2007 Vol. 17 pages 2428-2433; paragraph 1, Table 1.	1-25
A	ANDREZA DE SOUSA et al. "Synthesis and characterization of mesoporous silica/poly(Nisopropylacrylamide) functional hybrid useful for drug delivery" J. Mater. Sci. 22.12.2009 [online] Vol. 45 pages 1478-1486; paragraph 1; Table 1.	1-25

☒ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance.	
"E" earlier document but published on or after the international filing date	
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"O" document referring to an oral disclosure use, exhibition, or other means.	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search
12/04/2012

Date of mailing of the international search report
(26/04/2012)

Name and mailing address of the ISA/

Authorized officer
V. Balmaseda Valencia

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS
Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)
Facsimile No.: 91 349 53 04

Telephone No. 91 3493048

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/ES2012/070120

C (continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of documents, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	SEHNMIN ZHU et al. "Thermo-responsive polymer-functionalized mesoporous carbon for controlled drug release" Materials Chemistry and Physics 04.12.2009 [online] Vol. 126 pages 357-363; paragraph 1.	1-25
A	YUAN GAO et al. "Temperature-sensitive and highly water-soluble titanate nanotubes" Polymer 21.04.2009 [online] Vol. 50 pages 2572-2577; paragraph 1.	1-25

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº
PCT/ES2012/070120

A. CLASIFICACIÓN DEL OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K9/00 (2006.01)

A61K47/00 (2006.01)

De acuerdo con la Clasificación Internacional de Patentes (CIP) o según la clasificación nacional y CIP.

B. SECTORES COMPRENDIDOS POR LA BÚSQUEDA

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

A61K

Otra documentación consultada, además de la documentación mínima, en la medida en que tales documentos formen parte de los sectores comprendidos por la búsqueda

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

EPODOC, INVENES

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría*	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	ZHENGYANG ZHOU, SHEMIN ZHU y DI ZHANG. "Grafting of thermo-responsive polymer inside mesoporous silica with large pore size using ATRP and investigation of its use in drug release" Journal of Materials Chemistry 2007 Vol. 17 páginas2428-2433; apartado 1, Tabla 1.	1-25
A	ANDREZA DE SOUSA et al. "Synthesis and characterization of mesoporous silica/poly(Nisopropylacrylamide) functional hybrid useful for drug delivery" J. Mater. Sci. 22.12.2009 [online] Vol. 45 páginas 1478-1486; apartado 1; Tabla 1.	1-25

☒ En la continuación del recuadro C se relacionan otros documentos

☐ Los documentos de familias de patentes se indican en el anexo

* Categorías especiales de documentos citados:	"T" documento ulterior publicado con posterioridad a la fecha de presentación internacional o de prioridad que no pertenece al estado de la técnica pertinente pero que se cita por permitir la comprensión del principio o teoría que constituye la base de la invención.
"A" documento que define el estado general de la técnica no considerado como particularmente relevante.	"X" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o que implique una actividad inventiva por referencia al documento aisladamente considerado.
"E" solicitud de patente o patente anterior pero publicada en la fecha de presentación internacional o en fecha posterior.	"Y" documento particularmente relevante; la invención reivindicada no puede considerarse que implique una actividad inventiva cuando el documento se asocia a otro u otros documentos de la misma naturaleza, cuya combinación resulta evidente para un experto en la materia.
"L" documento que puede plantear dudas sobre una reivindicación de prioridad o que se cita para determinar la fecha de publicación de otra cita o por una razón especial (como la indicada).	"&" documento que forma parte de la misma familia de patentes.
"O" documento que se refiere a una divulgación oral, a una utilización, a una exposición o a cualquier otro medio.	
"P" documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero con posterioridad a la fecha de prioridad reivindicada.	

Fecha en que se ha concluido efectivamente la búsqueda internacional.
12/04/2012

Fecha de expedición del informe de búsqueda internacional.
26 de abril de 2012 (26/04/2012)

Nombre y dirección postal de la Administración encargada de la búsqueda internacional

OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

Paseo de la Castellana, 75 - 28071 Madrid (España)

Nº de fax: 91 349 53 04

Funcionario autorizado

V. Balmaseda Valencia

Nº de teléfono 91 3493048

INFORME DE BÚSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud internacional nº

PCT/ES2012/070120

C (Continuación). DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES		
Categoría *	Documentos citados, con indicación, si procede, de las partes relevantes	Relevante para las reivindicaciones nº
A	SEHNMIN ZHU et al. "Thermo-responsive polymer-functionalized mesoporous carbon for controlled drug release" Materials Chemistry and Physics 04.12.2009 [online] Vol. 126 páginas 357-363; apartado 1.	1-25
A	YUAN GAO et al. "Temperature-sensitive and highly water-soluble titanate nanotubes" Polymer 21.04.2009 [online] Vol. 50 páginas 2572-2577; apartado 1.	1-25