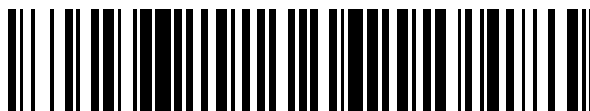


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 431 316**

51 Int. Cl.:

A61K 9/50

(2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **17.08.2005** **E 05786848 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **17.07.2013** **EP 1796649**

54 Título: **Sistema de nanotransporte con arquitectura dendrítica**

30 Prioridad:

17.08.2004 DE 102004039875

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

26.11.2013

73 Titular/es:

**UNIVERSITÄT DORTMUND (100.0%)
AUGUST-SCHMIDT-STRASSE 4
44227 DORTMUND, DE**

72 Inventor/es:

**HAAG, RAINER y
RADOWSKI, MICHAL**

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 431 316 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Sistema de nanotransporte con arquitectura dendrítica

La invención se refiere a un sistema de nanotransporte con arquitectura dendrítica (arborescente), así como a su procedimiento de fabricación y a su uso.

5 Dicho sistema puede usarse para el transporte de colorantes, de sustancias marcadoras y sobre todo de los más diversos principios activos. Pues aunque continuamente se desarrollan y ensayan nuevos principios activos farmacéuticos para el tratamiento de distintas enfermedades, las terapias son solo limitadamente satisfactorias. Una razón para ello se basa en la a menudo mala biodisponibilidad y los efectos secundarios en ocasiones muy graves, que precisamente en el tratamiento sistémico de enfermedades cancerosas no se subestiman.

10 Una solución o mejora de este estado insatisfactorio es la denominada vectorización de fármacos. Se entiende por vectorización de fármacos en general el transporte selectivo de productos terapéuticos y/o de diagnóstico, designados además predominantemente como fármacos, a un tejido, órgano, etc. diana para terapia o determinación del diagnóstico en cuerpos humanos o animales.

15 Con la ayuda de sistemas de transporte, se llevan los fármacos orientadamente al lugar de empleo, de modo que posibilitan una reducción de la dosificación así como una disminución drástica de los efectos secundarios indeseados. En este sentido, el sistema de transporte debe proteger al principio activo incluido del entorno corporal en el trayecto desde el lugar de aplicación hasta el lugar diana, y solo en el lugar diana mismo, o sea en el órgano enfermo o células enfermas, liberar el principio activo. Por ello, los fármacos se suministran predominantemente al tejido diana enfermo y se evita en gran medida el perjuicio del resto del organismo.

20 Son conocidos en el estado de la técnica distintos sistemas de transporte como, por ejemplo, liposomas, micelas poliméricas, conjugados poliméricos o arquitecturas de núcleo-cubierta dendríticas sencillas.

25 Los sistemas de transporte liposómicos consisten en la mayoría de casos en una bicapa única de membranas fosfolipídicas que son capaces de captar eficazmente principios activos en su interior y por ello enriquecer una alta concentración de principio activo en tejidos tumorales. Son por tanto interesantes, ya que los medicamentos hidrófilos pueden incorporarse al volumen interno acuoso y los medicamentos hidrófobos a las capas lipídicas. Es además ventajosa la función protectora de los principios activos encapsulados con respecto a la degradación enzimática durante el transporte en el cuerpo.

30 Por ello, particularmente la terapia tumoral es más eficaz, con efectos secundarios sistémicos simultáneamente disminuidos. La eficacia de los liposomas se basa por un lado en la alta vida media en la circulación sanguínea y por ello una farmacocinética modificada, y por otro lado en acumular preferiblemente los principios activos en tumores y no en tejidos normales. Esta propiedad se describe en la bibliografía como "efecto de permeabilidad y retención potenciadas" (EPR) y se basa en que, por el crecimiento rápido e incontrolado de los tumores, su microvascularización es incompleta, es decir porosa, y el sistema linfático está establecido solo muy limitadamente. Los liposomas pueden abandonar la circulación sanguínea preferiblemente en zonas tumorales por las fenestraciones de células endoteliales y acumularse en sus intersticios. En este punto, escapan con el tiempo moléculas de principio activo de los liposomas o pueden llegar en forma de liposomas intactos a las células tumorales para ser eficaces.

40 Estas ventajas se contraponen sin embargo a muchas desventajas, pues los fosfolípidos liposómicos se exponen a los mismos mecanismos de degradación que los lípidos de membrana celular endógenos. Los sistemas de transporte liposómicos son solo limitadamente sostenibles. Particularmente por las fuerzas de cizalladura que aparecen por la aplicación intravenosa de los principios activos, se destruyen fácilmente.

Es también deseable la inserción activa de los principios activos en la membrana celular, puesto muchos principios activos no pueden difundirse pasivamente por la membrana celular.

45 Con la ayuda del acoplamiento de anticuerpos específicos de receptor o sus fragmentos con la superficie de liposomas, debe conseguirse esto. Estos denominados inmunoliposomas reconocen antígenos específicos en la superficie de células tumorales y los captan después de la unión mediante endocitosis activa de las células tumorales. Los productos quimioterapéuticos administrados se transportan por ello directamente, e idealmente de forma exclusiva, a células tumorales. La eficacia terapéutica se optimiza así y se disminuye la toxicidad sistémica como consecuencia de una captación inespecífica en otros tejidos.

50 Desgraciadamente, parece que este proceso no siempre funciona. Probablemente, el sistema inmunitario reconoce al anticuerpo como cuerpo extraño e intercepta el sistema de transporte complejo junto con el medicamento antes de alcanzar la diana o de poder iniciar el efecto.

Las micelas poliméricas son agregados físicos de macromoléculas anfífilas que pueden formarse espontáneamente en agua mediante autoorganización. La mayoría de veces el bloque interno es apolar o iónico y el bloque externo,

que protege al núcleo mediante estabilización estérica, es polar. Se usan frecuentemente para solubilizar principios activos apolares con solubilidad limitada en agua o para el transporte de oligonucleótidos.

- 5 Debido a sus fuerzas de interacción solo físicas, pueden sin embargo destruirse por fuerzas de cizalladura u otras influencias externas como alta temperatura o alta presión. Este es el caso, por ejemplo, frecuentemente durante la esterilización. También las micelas poliméricas son poco adecuadas para la liberación activa de moléculas encapsuladas que se disuelvan por señales externas como un cambio de pH.

- 10 Los sistemas de nanotransporte con arquitectura de núcleo-cubierta dendrítica sencilla posibilitan igualmente el transporte selectivo de principios activos. A diferencia de los agregados físicos de moléculas ambífilas, pueden obtenerse mediante modificación covalente de macromoléculas dendríticas con las correspondientes cubiertas de estructuras de tipo micela estables que son adecuadas para la encapsulación no covalente de medicamentos. Estas no presentan sin embargo una buena protección de los fármacos encapsulados y a causa de los requisitos de polaridad restringidos no se pueden emplear universalmente.

- 15 En los conjugados poliméricos, los fármacos están unidos covalentemente por ligadores escindibles por el pH o enzimáticamente. Pueden penetrar en los tejidos tumorales mediante los vasos sanguíneos que abastecen el tumor (células endoteliales) y destruirlo. Es desventajoso a este respecto igualmente el efecto de cizalladura causado por la forma de aplicación. Además, la síntesis multietapa costosa supone un factor de coste elevado.

- 20 Son entonces desventajas de los sistemas de transporte conocidos los problemas de solubilidad o inestabilidad en la corriente sanguínea, la sensibilidad a la oxidación, la sensibilidad a la hidrólisis y la sensibilidad enzimática. Particularmente por el efecto de cizalladura en la aplicación intravenosa de los principios activos, pueden destruirse estos. Los sistemas de transporte conocidos no son siempre esterilizables. Muchos de estos sistemas de transporte no son almacenables largo tiempo.

Otra desventaja es la aprobación necesaria para cada nueva combinación de principio activo y sistema de transporte. Los procedimientos de autorización de medicamentos duran mucho tiempo como es bien sabido y son además muy costosos.

- 25 Es por tanto objetivo de la invención preparar un sistema de transporte con el que puedan evitarse las desventajas anteriormente citadas.

Como solución, la invención propone un sistema de nanotransporte del tipo citado al inicio, que consiste al menos en un núcleo dendrítico y al menos dos cubiertas, según la reivindicación 1.

- 30 Los polímeros arborescentes de alta ramificación, denominados dendrímeros, son conocidos desde hace mucho tiempo. Las investigaciones referentes a arquitecturas de núcleo-cubierta se limitan hasta ahora sin embargo a sistemas de una cubierta (por ejemplo, R. Haag *et al.*, *Angew. Chem.* 116, 2004, S. 280-284, o 114, 2002, S. 4426-4431, así como los documentos WO 02/077037 A2, WO 03/037383 A1 y US 2002/0187199 A1).

- 35 El documento EP 1.382.385 A describe un sistema de nanotransporte en el que una molécula nuclear dendrítica esta dotada de una pluralidad de grupos funcionales que reaccionan mediante ligadores con otros compuestos multifuncionalizados.

Se usan aquí como sinónimos sistema de nanotransporte, nanotransportador, nanotransportador de cubiertas múltiples, nanoportador y transportador. Se entienden por principios activos tanto fármacos, medicamentos, antígenos, anticuerpos, péptidos, ácidos nucleicos, nucleótidos, colorantes, sustancias marcadoras y también toxinas.

- 40 En contraposición con el estado de la técnica, la protección de los principios activos incluidos en el sistema de nanotransporte según la invención es especialmente efectiva y eficaz. El principio activo puede por ello alcanzar intacto el tejido diana como, por ejemplo, células y órganos enfermos. Debido a la estructura de cubiertas múltiples ligadas covalentemente, la estructura no se destruye por influencias externas como, por ejemplo, cizalladura o esterilización, como puede ser este el caso en agregados físicos.

- 45 Preferiblemente, las cubiertas presentan distintas polaridades, con ello se consigue un gradiente de polaridad para poder incluir tanto principios activos apolares como polares. El sistema de nanotransporte según la invención presenta por tanto una estructura unimolecular de múltiples cubiertas. Mediante la combinación de las distintas cubiertas, es posible por primera vez crear sistemas de nanotransporte nuevos adaptados en cada caso al principio activo y al uso. Las variaciones son casi ilimitadas.

- 50 Preferiblemente, el sistema de nanotransporte según la invención presenta cubiertas polares y apolares que están dispuestas en orden alternado. Sorprendentemente, se ha encontrado a este respecto que los nanotransportadores de cubiertas múltiples según la invención pueden transportar tanto principios activos polares como apolares.

Sin embargo, también es concebible disponer apropiadamente en otro orden las cubiertas respecto al principio activo y al empleo.

- Preferiblemente, el sistema presenta una cubierta interna apolar y una cubierta externa polar. El sistema de nanotransporte según la invención no es una estructura rígida. Mediante la inversión o redistribución de la estructura de capas, pueden transportarse principios activos apolares en disolventes orgánicos. Se prefiere especialmente el transporte de principios activos polares en soluciones polares como, por ejemplo, sangre. Los principios activos polares pueden permanecer así protegidos en la circulación sanguínea hasta alcanzar el tejido diana y desplegar su efecto terapéutico.
- Para la encapsulación de los principios activos es básico establecer un núcleo dendrítico que **está compuesto de** polímeros dendríticos.
- Se entiende por polímeros dendríticos tanto dendrímeros como polímeros hiperramificados. Los dendrímeros tienen debido a su construcción por etapas una estructura perfectamente arborescente. Su síntesis es costosa y por tanto está ligada a altos costes.
- Para el sistema de nanotransporte según la invención, pueden utilizarse tanto dendrímeros como polímeros hiperreticulados. Es por ello ventajoso también el empleo de polímeros hiperramificados, de modo que se rebajen aquí los gastos de la síntesis y por ello también los costes.
- Ha resultado sorprendentemente que basta una funcionalización del polímero dendrítico de menos de 100%, preferiblemente de 50%. Esto significa que el núcleo interno del polímero no debe estar totalmente funcionalizado para poder encapsular principios activos.
- Preferiblemente, el núcleo dendrítico **está compuesto de** poliglicerina, poliamida, poliamina, poliéter o poliéster. Estos compuestos pueden modificarse adicionalmente también en el interior de la arquitectura dendrítica. El núcleo dendrítico puede polarizarse por ello según su modificación.
- Preferiblemente, la cubierta interna **está compuesta de** cadenas alquilo de cadena larga o cíclicas con una longitud de carbonos de C_2 - C_{40} , con especial preferencia con una longitud de carbonos de C_{12} - C_{40} , anillos aromáticos o esteroides. Se utilizan aquí compuestos apolares para producir un gradiente de polaridad. Protegen eficazmente al principio activo.
- Preferiblemente, la cubierta externa **está compuesta de** polietilenglicol de fórmula estructural $(-CH_2CH_2O-)_n$, en la que $n = 4-50$, poliglicerinas lineales o ramificadas $(C_3H_5OH)_n$ con $n = 2-150$, dendronas de poliglicerina [G1-G6], poliéteres, sacáridos o poliésteres. La cubierta polar posibilita la solubilidad en disolventes polares.
- Preferiblemente, la cubierta externa es biocompatible. La "propiedad de enmascaramiento" es especialmente importante puesto que el sistema de nanotransporte según la invención en la corriente sanguínea no se reconoce por el sistema inmunitario como cuerpo extraño. Además, no presenta interacciones con proteínas o debería ser repelente de proteína, para poder posibilitar el transporte a células tumorales.
- Mediante un ligador 1, la cubierta interna está unida al núcleo dendrítico. Estos ligadores son escindibles enzimáticamente, lábiles a ácido, fotolábiles o termolábiles. Estas propiedades posibilitan por tanto la escisión específica de las cubiertas y por ello también la liberación controlada de principio activo en el lugar diana debido a particularidades bioquímicas y fisiológicas del tejido patógeno. Es especialmente eficaz para el transporte de principio activo en sistemas biológicos la liberación de las moléculas incluidas basándose en señales externas fuertes como, por ejemplo, una bajada del pH en los tejidos tumorales o infectados a pH 5 a 6.
- Preferiblemente, el ligador 1 **está compuesto de** grupos éster, amida, acetal, imina, disulfuro o hidrazona. Estos grupos pueden liberar el principio activo mediante señales externas.
- Además, la cubierta externa está unida por el ligador 2 a la cubierta interna. Este es igualmente escindible enzimáticamente, lábil a ácido, fotolábil o termolábil, siendo el ligador 2 preferiblemente algo más estable que el ligador 1. Con especial preferencia, el ligador 2 **está compuesto de** grupos éster, amida, acetal, disulfuro o éter, ya que estos presentan las propiedades requeridas.
- La cubierta externa consiste preferiblemente en unidades hidrosolubles y puede contener grupos funcionales. Los grupos funcionales son preferiblemente grupos hidroxilo o alcoxilo, con especial preferencia aminas, amidas o tioles. Es igualmente posible el transporte selectivo de principio activo mediante vectorización activa por acoplamiento con grupos directores, particularmente con oligosacáridos, péptidos, anticuerpos y (oligo)nucleótidos.
- Sin embargo, son concebibles también otros compuestos y grupos funcionales escindibles enzimáticamente, lábiles a ácido, fotolábiles o termolábiles.
- Además, el sistema puede presentar varios núcleos dendríticos de modo que pueden hacerse más complejos o incluirse distintos principios activos.
- El sistema de nanotransporte según la invención es unimolecular o se presenta en agregados definidos. La ventaja es por tanto su estructura definida.

El sistema de nanotransporte según la invención es de 3-50 nm, preferiblemente de 3-25 nm de tamaño. Sin embargo, es también posible la formación de agregados mayores. En la encapsulación de determinadas sustancias, podrían observarse también agregados mayores reproducibles de 100-200 nm.

5 El tamaño de los sistemas de nanotransporte es de especial importancia, porque estos pueden excretarse por un lado por los riñones (por ejemplo, después de su degradación) y por otro lado acumularse por vectorización pasiva en el tejido diana. Las nanopartículas que son mayores de 5 nm pueden atravesar barreras biológicas, en comparación con moléculas menores, mediante otros mecanismos y por ello mejorar la especificidad de los principios activos por determinados tejidos.

10 Es posible definir el tamaño y la arquitectura del nanotransportador según la invención operacionalmente. Respecto a la construcción modular, son elaborables numerosas variaciones.

El núcleo dendrítico asciende preferiblemente a 3-15 nm. Este tamaño es necesario para incrementar la complejidad o incluir principios activos y así pues transportarlos.

15 Además, la invención se refiere a un procedimiento para la fabricación de sistemas de nanotransporte con arquitectura dendrítica con al menos dos cubiertas, en la que la construcción modular de las cubiertas se realiza preferiblemente de fuera hacia dentro. En caso necesario, puede tener lugar la construcción de las cubiertas también de dentro hacia fuera.

El empleo del nanotransportador según la invención es imaginable en muchos campos. No está limitado solo al transporte de principios activos, sino que es utilizable universalmente en todos los campos en que deban protegerse sustancias de influencias externas y liberarse solo en el lugar de empleo.

20 Además, la invención se refiere al uso del sistema de nanotransporte para el transporte, solubilización o compartimentación de principios activos farmacéuticos, particularmente productos quimioterapéuticos y citostáticos, sustancias colorantes y marcadoras y catalizadores.

Así pues, es posible el uso del sistema de nanotransporte para la liberación selectiva de principios activos farmacéuticos, particularmente en terapia del cáncer.

25 También es concebible el uso en terapia génica o ingeniería genética, en diagnóstico y análisis.

Es un uso especial del sistema de nanotransporte el transporte de ARNip. Estos denominados "ARN interferentes pequeños" son fragmentos de ARN bicatenarios pequeños que suprimen etapas biológicas funcionales selectivas (síntesis de proteína) en las células y por ello dan a conocer rutas de señalización de células biológicas. Ocurre que secuencias de ARN muy cortas de 21-25 nucleótidos (ARNip= ARN interferente pequeño) se fijan al ARNm complementario e impiden así su traducción.

30 Ha de destacarse además la ventaja de que solo es necesaria una única autorización para el nanotransportador según la invención para transportar principios activos ya autorizados.

Son importantes particularmente también para el transporte de sustancias para el diagnóstico o análisis.

A continuación, se ilustra detalladamente mediante ejemplos la invención.

35 Fig. 1. Representación esquemática de un nanotransportador de múltiples cubiertas según la invención.

Fig. 2. Tabla de los compuestos preferidos.

Fig. 3. Ecuación química para la fabricación de sistemas de nanotransporte según la invención.

40 La Fig. 1 describe un nanotransportador de múltiples cubiertas según la invención con un núcleo dendrítico interno, en el que está unido por un ligador 1 con la cubierta interna 1. La cubierta interna 1 está unida con la cubierta externa 2 por un ligador 2, estando modificada la cubierta externa 2 con grupos funcionales o directores. El nanotransportador según la invención presenta una buena protección de los principios activos incluidos, una buena complejación por el gradiente de polaridad y una alta flexibilidad por el modo de construcción modular.

La Fig. 2 representa en una tabla los compuestos tenidos en cuenta para los nanotransportadores según la invención. Son igualmente concebibles otros compuestos.

45 La Fig. 3 muestra mediante una ecuación química dos ejemplos A y B para la fabricación del nanotransportador según la invención.

Instrucciones de trabajoEjemplo A

5 Se mezclan en primer lugar polietilenglicolmonometiléter (por ejemplo, PEG 350, 550, 750) con ácido 1,18-octadecanodioico en tolueno caliente (80-100°C). Se calienta después a 120-130°C la mezcla de reacción y se destila azeotrópicamente durante 20 horas. Se emplea como catalizador ácido sulfúrico. Después de la separación del tolueno y múltiples etapas de purificación, se obtiene un producto ceroso blanco/amarillo claro, a saber el ácido 1,18-octadecanodioico monoPEGilado (1). Este se mezcla entonces con THF y se enfría a 0°C. A continuación, se añaden *N,N'*-diciclohexilcarbodiimida (DCC) y *N*-hidroxisuccinimida. Se agita la mezcla de reacción aproximadamente a 0°C durante 1 hora y después se deja reposar a 4°C durante 24 horas. Después de varias purificaciones, se obtiene un producto ceroso blanco/amarillo claro, a saber, el éster de disuccinimida monoPEGilado (2a). Se mezclan entonces polietilenimina hiperramificada (PEI) y éster de disuccinimida monoPEGilado (al 50% referido a los grupos NH) con metanol y se agita durante otras 24 horas a temperatura ambiente. Se obtiene después de diálisis con metanol y evaporación del disolvente un aceite incoloro, a saber, el nanotransportador de múltiples cubiertas dendrítico según la invención (3a).

15 Ejemplo B

Como alternativa, puede hacerse reaccionar el ácido 1,18-octadecanodioico (1) monoPEGilado en THF anhidro con *N,N*-carbonildiimidazol a 30°C durante 1 h y 20 min a 45°C. Se separa el disolvente a vacío y se obtiene una cera amarillenta (2b) que se utilizó sin purificación adicional para acoplamiento con poliglicerina hiperramificada. Para ello, se agitó una mezcla de reacción de 2b (al 50% referido a los grupos PG-OH) con poliglicerina en DMF anhidra durante una noche en atmósfera de argón y a continuación se calentó durante 6 h a 60°C. Después de separar el disolvente, se purificó el producto bruto (3b) mediante diálisis en metanol.

20

REIVINDICACIONES

1. Sistema de nanotransporte con arquitectura dendrítica (arborescente), en el que el sistema **está compuesto de** un núcleo dendrítico y al menos dos cubiertas, **caracterizado porque** el sistema es unimolecular, en el que una cubierta interna está unida mediante un ligador 1 con el núcleo dendrítico y una cubierta externa está unida mediante un ligador 2 con la cubierta interna.
2. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 1, **caracterizado porque** las cubiertas presentan distintas polaridades.
3. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema presenta cubiertas polares y apolares.
4. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 3 precedentes, **caracterizado porque** el sistema presenta una cubierta interna apolar y una cubierta externa polar.
5. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 3 precedentes, **caracterizado porque** el sistema presenta una cubierta interna polar y una cubierta externa apolar.
6. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 o 2 precedentes, **caracterizado porque** las cubiertas interna y externa son polares.
7. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 o 2 precedentes, **caracterizado porque** las cubiertas interna y externa son apolares.
8. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema presenta un núcleo dendrítico, en el que este **está compuesto de** polímeros dendríticos.
9. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el núcleo dendrítico está compuesto de poliglicerina, poliamida, poliamina, poliéter o poliéster.
10. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el núcleo dendrítico está polarizado según su modificación.
11. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cubierta interna consiste en cadenas alquilo de cadena larga o cíclica, preferiblemente con una longitud de carbonos de C₂-C₄₀, con especial preferencia C₁₂-C₄₀, anillos aromáticos o esteroides.
12. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 1, **caracterizado porque** la cubierta externa consiste en polietilenglicol de fórmula estructural $(-CH_2CH_2O-)_n$ con $n = 3-150$, poliglicerina lineal o ramificada $(C_3H_5OH)_n$ con $n = 2-150$, dendronas de poliglicerina [G1-G6], poliéteres, sacáridos o poliésteres.
13. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la cubierta externa es biocompatible.
14. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el ligador 1 es escindible enzimáticamente, lábil a ácido, fotolábil o termolábil.
15. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el ligador 1 **está compuesto de** grupos éster, amida, acetal, imina, disulfuro o hidrazona.
16. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el ligador 2 es escindible enzimáticamente, lábil a ácido, fotolábil o termolábil.
17. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el ligador 2 **está compuesto de** grupos éster, amida, acetal, disulfuro o éter.
18. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** la cubierta externa está terminada en grupos funcionales.
19. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 18, **caracterizado porque** los grupos funcionales terminales son preferiblemente grupos hidroxilo o alcoxilo, con especial preferencia aminas, amidas o tioles.
20. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** los grupos funcionales terminales presentan una función directora.
21. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 20, **caracterizado porque** los grupos terminales directores son preferiblemente péptidos, anticuerpos, oligosacáridos, ácidos nucleicos o nucleótidos.

22. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema capta sustancias polares y/o apolares.
23. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema agrega.
- 5 24. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el sistema es de 3-50 nm, preferiblemente de 3-25 nm, de tamaño.
25. Sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones precedentes, **caracterizado porque** el núcleo dendrítico es de 3-15 nm de tamaño.
- 10 26. Sistema de nanotransporte según la reivindicación 25, **caracterizado porque** el sistema es mayor de 15 nm.
27. Procedimiento para la fabricación de sistemas de nanotransporte con arquitectura dendrítica según una de las reivindicaciones 1 a 26, **caracterizado porque** la construcción modular de las cubiertas se realiza de fuera hacia dentro.
- 15 28. Uso del sistema de nanotransporte para el transporte de principios activos farmacéuticos, particularmente productos quimioterapéuticos, citostáticos, anticuerpos, péptidos y ácidos nucleicos.
29. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1-26 para la fabricación de un agente para el transporte de sustancias químicas, particularmente de colorantes o sustancias marcadoras.
30. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente para la liberación orientada de principios activos farmacéuticos, particularmente en terapia del cáncer.
- 20 31. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente para terapia génica, diagnóstico y análisis.
32. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente para transportar ARNip u otros derivados de ácido nucleico.
- 25 33. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente para el transporte de principios activos o moléculas marcados radiactivamente.
34. Uso del sistema de nanotransporte según una de las reivindicaciones 1 a 26 para la fabricación de un agente para aplicación en personas y animales, particularmente mediante aplicación intravenosa.
35. Uso del sistema de nanotransporte en el diagnóstico fuera del cuerpo humano o animal.

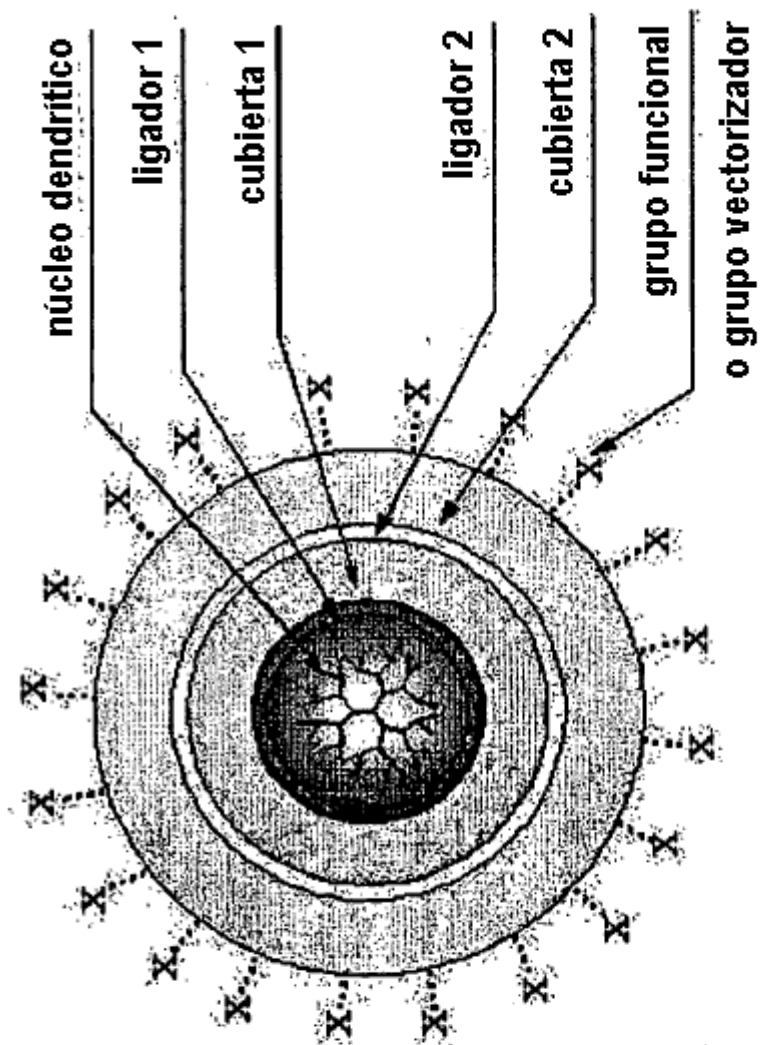


Fig. 1

Fig. 2

Núcleo dendrítico	Ligador 1	Cubierta 1	Ligador 2	Cubierta 2	Grupo funcional
Poliglicerina	Éster	Grupos alquilo (C ₂ -C ₄₀)	Éster	Poliétilenglicol (-CH ₂ CH ₂ O) n= 4-150	Grupo hidroxilo
Poliamida	Amida	Anillos aromáticos	Amida	Poliglicerina dendrítica	Grupo alcoxilo
Poliamina	Acetal	Esteroides	Éter	Dendrona de glicerina [G1-G6]	Amina
Poliéter	Imina	Poliéter	Acetal	Poliéter	Amida
Poliésteres	Hidrazona		Disulfuro	Sacárido	Grupos vectorizadores (por ejemplo, oligosacáridos, péptidos, anticuerpos)
Polímeros genéricos altamente ramificados	Disulfuro				

Fig. 3

