(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 549 685**

(21) Número de solicitud: 201531075

(51) Int. CI.:

A61K 47/48 (2006.01)
C01B 33/18 (2006.01)
A61K 31/05 (2006.01)
A61K 31/185 (2006.01)

(12) SOLICITUD DE PATENTE A1

(22) Fecha de presentación:

21.07.2015

(43) Fecha de publicación de la solicitud:

30.10.2015

(71) Solicitantes:

UNIVERSITAT POLITÈCNICA DE VALÈNCIA (100.0%)
Ctro. Apoyo a la Innovación, la Investigación y la Transferencia de Technología CTT, Edif. 6G, Camino de Vera s/n
46022 Valencia ES

(72) Inventor/es:

BARAT BAVIERA, José Manuel;
MARCOS MARTÍNEZ, María Dolores;
MARTÍNEZ MAÑEZ, Ramón;
PÉREZ ESTEVE, Edgar ;
RUIZ RICO, María y
SANCENÓN GALARZA, Félix

(74) Agente/Representante:

MALDONADO JORDAN, Julia

(54) Título: **SISTEMA ANTIMICROBIANO**

(57) Resumen:

La presente invención se refiere a un sistema antimicrobiano que comprende partículas de soporte funcionalizadas con al menos un compuesto antimicrobiano de origen natural. Las partículas se seleccionan preferiblemente del grupo constituido por partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 7 µm y un tamaño de poro comprendido entre 1 y 20 nm, y partículas de óxido de silicio amorfo con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 30 µm, mientras que el compuesto antimicrobiano se selecciona preferiblemente del grupo constituido por carvacrol, cinamaldehído, perillaldehído, eugenol, timol, vainillina, ácido gálico y ácido ferúlico.

ES 2 549 685 A1

DESCRIPCIÓN

SISTEMA ANTIMICROBIANO

Campo de la invención

La presente invención se refiere al campo de los compuestos antimicrobianos, y más concretamente a sistemas antimicrobianos para la administración de dichos compuestos.

Antecedentes de la invención

Los metabolitos de plantas tales como los compuestos activos de aceites esenciales y ácidos orgánicos de extractos de plantas presentan actividad antimicrobiana probada frente a diversos hongos y bacterias ("Antimicrobial gallic acid from *Caesalpinia mimosoides* Lamk". Food Chemistry, 100(3), 1044-1048, 2007; "Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components". Frontiers in Microbiology, 3, 2012). El uso de estos extractos, así como de los compuestos activos de los mismos, como agentes antimicrobianos en alimentos, recubrimientos y envases se ha estudiado ampliamente en los últimos años ("Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods — a review". International journal of food microbiology, 94(3), 223-253, 2004).

Las principales limitaciones del uso de este tipo de compuestos son la solubilidad de los mismos, su volatilidad, así como la modificación de las características organolépticas de los alimentos tras su incorporación, principalmente el fuerte olor que impide su uso a concentraciones efectivas para la conservación del alimento.

Recientemente ha comenzado a estudiarse la encapsulación de este tipo de compuestos en partículas

mesoporosas de óxido de silicio como forma de administración alternativa.

Las partículas mesoporosas de óxido de silicio, o PMS, se consideran en la bibliografía como materiales biocompatibles, tal como se desprende por ejemplo del estudio realizado por Wehling *et al*. ("A critical study: Assessment of the effect of silica particles from 15 to 500 nm on bacterial viability". Environmental Pollution, 176, 292-299, 2013), en el que se investigó el efecto de partículas de óxido de silicio con un tamaño comprendido entre 15 y 500 nm sobre la viabilidad bacteriana. Los resultados establecieron que las partículas no mostraron propiedades inhibitorias independientemente de su tamaño de partícula. Otras investigaciones en las que se ha establecido el efecto antibacteriano de partículas cargadas también mostraron que los soportes no cargados no tenían actividad inhibitoria sobre los microorganismos estudiados.

La carga de compuestos antimicrobianos en el interior de los poros de las partículas mesoporosas de óxido de silicio se ha estudiado ampliamente. Por ejemplo, en el artículo de Izquierdo-Barba *et al*. ("Incorporation of antimicrobial compounds in mesoporous silica film monolith". Biomaterials, 30(29), 5729-5736, 2009), se encapsuló el péptido antimicrobiano LL-37, así como clorhexidina, en óxido de silicio mesoporoso y se obtuvo la liberación controlada de los mismos mediante el anclado de grupos –SH sobre la superficie del óxido de silicio. Ambas partículas cargadas mostraron actividad bactericida frente a bacterias gram-positivas y gram-negativas, siendo las partículas cargadas con clorhexidina más tóxicas según los ensayos de hemólisis, liberación de lactato deshidrogenasa y viabilidad celular.

Por otra parte, se encapsuló nitroimidazol PA-824, que

presenta alta actividad antituberculosa, en partículas mesoporosas de óxido de silicio consiguiendo una mejora de su solubilidad, y por tanto, su biodisponibilidad. Sin embargo, la actividad antibacteriana de este compuesto encapsulado no fue mayor que el efecto producido por el compuesto libre. La ausencia de mejora en la actividad pudo deberse a dificultades durante la liberación del PA-824 desde las partículas mesoporosas como consecuencia de moléculas que pueden interferir en el ambiente celular ("Encapsulation of anti-tuberculosis drugs within mesoporous silica and intracellular antibacterial activities". Nanomaterials, 4, 813-826, 2014).

Un ejemplo de encapsulación de compuestos antimicrobianos naturales de extractos de plantas es el isotiocianato de alilo. Este compuesto antibacteriano natural podría emplearse en alimentación, pero presenta problemas relacionados con su volatilidad, sabor picante y escasa solubilidad en agua. Se propuso la encapsulación de este compuesto en partículas mesoporosas de óxido de silicio y se obtuvo una liberación controlada del isotiocianato de alilo modulada en función de la distribución del tamaño de poro. Las propiedades antibacterianas de dicho compuesto se mantuvieron tras los procesos de adsorción y desorción ("Controlled release of allyl isothiocyanate for bacteria growth management". Food Control, 23(2), 478-484, 2012).

Sin embargo, aunque la encapsulación de compuestos activos en el interior de partículas mesoporosas proporciona ventajas por ejemplo en cuanto a la liberación controlada y sostenida del compuesto, estas técnicas no resultan completamente satisfactorias. Por ejemplo, una desventaja que presenta este tipo de técnica es que los compuestos activos, una vez liberados de las partículas

mesoporosas, quedan libres en el entorno y por tanto presentan los mismos inconvenientes que dichos compuestos administrados de manera individual (por ejemplo, en cuanto a la volatilidad, sabor desagradable, etc.). Por otro lado, al dispersarse en el entorno los compuestos liberados, no se obtiene una concentración sustancial de los mismos en una zona concreta de interés. Adicionalmente, la introducción de los citados compuestos en el interior de los poros no siempre es posible, debido a relaciones de polaridad y relación de tamaños de poro y compuesto. Por otro lado el uso de sustancias porosas con poros de gran diámetro dificulta su cerrado y por lo tanto la encapsulación efectiva del compuesto adicionado.

En el caso de la administración a un paciente (puede ser un ser humano o tratarse de otra especie animal) por ejemplo para el tratamiento de una enfermedad, los compuestos activos, una vez liberados, pueden absorberse en el organismo del paciente. Esto impide o reduce la acción de esos compuestos en zonas posteriores del tracto gastrointestinal, como por ejemplo en el intestino grueso o en el ciego.

Por tanto, sigue existiendo en la técnica la necesidad de un sistema antimicrobiano alternativo que permita obtener una concentración sustancial de un compuesto activo en una zona de interés. Además, sería deseable que el sistema antimicrobiano permita enmascarar y reducir al menos parcialmente ciertas propiedades indeseables de compuestos antimicrobianos (por ejemplo sabor y olor desagradable…), por ejemplo en el caso de aplicaciones alimentarias.

Sumario de la invención

Para solucionar los problemas de la técnica anterior y

asegurar el mantenimiento de las propiedades antimicrobianas, la presente invención propone el anclado de los compuestos antimicrobianos sobre la superficie de partículas de soporte.

En un principio, dicho anclado o funcionalización puede disminuir en gran medida la actividad antimicrobiana de los compuestos antimicrobianos, ya que los grupos funcionales más reactivos, que son por los que se suelen anclar al sólido, son los que les confieren su naturaleza antimicrobiana. Sin embargo, los inventores han descubierto ahora sorprendentemente que en determinados grupos específicos de compuestos antimicrobianos de origen natural, no se produce tal disminución de su actividad al anclarlos sobre un soporte sólido, sino que se observa que se mantiene o aumenta dicha actividad. Aún en el caso de mantener la misma actividad antimicrobiana, el anclaje de los compuestos sobre un soporte sólido proporcionará ventajas adicionales tales como enmascaramiento de olores y sabores desagradables, por ejemplo.

Así, la presente invención da a conocer un sistema antimicrobiano que comprende partículas de soporte asociadas con al menos un compuesto antimicrobiano de origen natural. Según la presente invención, los compuestos antimicrobianos no se cargan en el interior de los poros de las partículas de soporte como es el caso en la técnica anterior, sino que se funcionalizan sobre la superficie de dichas partículas. De este modo, los compuestos permanecen anclados a las partículas de soporte y no se liberan en el medio, lo cual proporciona una serie de ventajas con respecto a los sistemas antimicrobianos de la técnica anterior.

Así, dado que los compuestos antimicrobianos no se liberan en el entorno, se enmascaran propiedades

indeseables de los mismos tales como olor y sabor desagradables, se reduce su volatilidad, etc. Además, dado que estos compuestos no se dispersan en el medio al que se suministran, su concentración aumenta en el sitio de administración de las partículas y por tanto se reduce la cantidad de dichos compuestos que debe proporcionarse para obtener un efecto dado.

Por otro lado, al quedar los compuestos permanentemente fijados a las partículas mesoporosas, se impide su absorción en el tracto intestinal cuando se administran a un paciente. Esto favorece la acción de los compuestos antimicrobianos en zonas posteriores del tracto gastrointestinal, tales como el intestino grueso o el ciego.

Según una realización preferida de la presente invención, las partículas de soporte empleadas en el sistema antimicrobiano son partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 7 μm y con un tamaño de poro comprendido entre 1 y 20 nm.

Según otra realización de la invención, las partículas de soporte son partículas de óxido de silicio amorfo con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 30 μm.

Por otro lado, según una realización preferida de la presente invención, el compuesto antimicrobiano empleado en el sistema antimicrobiano se selecciona del grupo constituido por compuestos activos presentes en aceites esenciales vegetales (por ejemplo, carvacrol, cinamaldehído, perillaldehído, eugenol, timol y vainillina) y ácidos orgánicos presentes en la fase acuosa de extractos vegetales (por ejemplo, ácido gálico y ácido ferúlico).

Breve descripción de las figuras

La presente invención se entenderá mejor con referencia a los siguientes dibujos.

La figura 1 muestra dos gráficos de barras en los que se ilustra la inhibición de *L. innocua* obtenida con vainillina libre (control) y con vainillina funcionalizada sobre partículas de soporte, en función de la concentración.

La figura 2 muestra dos gráficos de barras en los que se ilustra la inhibición de *L. innocua* obtenida con carvacrol libre (control) y con carvacrol funcionalizado sobre partículas de soporte, en función de la concentración.

La figura 3 muestra microfotografías de TEM de secciones ultradelgadas de *L. innocua* en presencia de partículas MCM-41 funcionalizadas con compuestos activos.

Descripción detallada de las realizaciones preferidas

Tal como se mencionó anteriormente, la presente invención se refiere a un sistema antimicrobiano constituido por partículas de soporte funcionalizadas en su superficie con al menos un compuesto antimicrobiano de origen natural.

Según una realización de la presente invención el sistema antimicrobiano comprende partículas de soporte funcionalizadas con un compuesto antimicrobiano de origen natural anclado en su superficie.

Según otra realización de la presente invención el sistema antimicrobiano comprende partículas de soporte funcionalizadas con dos o más compuestos antimicrobianos de origen natural diferentes anclados en su superficie, de modo que el sistema facilita la acción simultánea de ambos compuestos antimicrobianos.

Según una realización preferida, las partículas de

soporte son partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 7 μm, preferiblemente entre 0,1 y 1,5 μm; y un tamaño de poro comprendido entre 1 y 20 nm, preferiblemente entre 2 y 8 nm. Más preferiblemente, las partículas mesoporosas de óxido de silicio se seleccionan preferiblemente de MCM-41, SBA-15 y UVM-7.

Según otra realización preferida, las partículas de soporte son partículas de óxido de silicio amorfo con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 30 μm, preferiblemente entre 3 y 4 μm.

Por su parte, el compuesto antimicrobiano de origen natural funcionalizado sobre las partículas de soporte se selecciona preferiblemente de compuestos obtenidos de extractos de aceites esenciales vegetales (por ejemplo, carvacrol, cinamaldehído, perillaldehído, eugenol, timol y vainillina) y de ácidos orgánicos obtenidos en la fase acuosa de extractos vegetales (por ejemplo, ácido gálico y ácido ferúlico). Más preferiblemente, el compuesto antimicrobiano funcionalizado sobre las partículas de soporte se selecciona del grupo constituido por carvacrol y vainillina.

A continuación se proporcionan unos ejemplos ilustrativos, aunque no limitativos, para facilitar la comprensión de la presente invención.

Ejemplos

Ejemplo 1:

En primer lugar, se estudió la funcionalización de vainillina sobre micropartículas mesoporosas MCM-41 así como su actividad antimicrobiana.

Para ello, se llevaron a cabo ensayos *in vitro* de

viabilidad bacteriana de *Listeria innocua* frente a las partículas mesoporosas funcionalizadas con vainillina así como vainillina libre. La supervivencia del microorganismo en ausencia de partículas o compuesto activo (control positivo) se estableció como el 100 % de la población para calcular la supervivencia en las muestras tratadas.

Para ello, se prepararon las diferentes suspensiones de partículas o vainillina libre en caldo de cultivo (caldo triptona de soja) a las que se les añadió el inóculo microbiano para obtener una población inicial de aproximadamente 10^6 UFC/mL. Se incubaron dichas suspensiones con agitación orbital (150 rpm) a 37°C durante 2 h. Tras dicho período, se llevó a cabo la siembra de las diluciones seriadas en medio selectivo e incubación durante 48 h, con posterior recuento de las unidades formadoras de colonias (UFC) y cálculo del porcentaje de inhibición.

En la figura 1 adjunta se muestran los porcentajes de inhibición obtenidos con distintas concentraciones de vainillina libre (gráfico de la izquierda) y vainillina funcionalizada sobre partículas MCM-41 (gráfico de la derecha) sobre cultivos de *Listeria innocua.* Tal como puede apreciarse en la figura 1, la actividad antimicrobiana de la vainillina se ve mejorada tras el anclado al soporte en comparación con los resultados de la vainillina libre. La vainillina libre produce una inhibición total del microorganismo a una concentración de 4 mg/mL. Sin embargo, la funcionalización de la vainillina sobre partículas MCM-41 produce una reducción en la concentración inhibitoria, produciéndose la inhibición total a una concentración de tan sólo 2,5 mg/mL de vainillina anclada.

En efecto, la concentración de vainillina en un pequeño espacio gracias a la funcionalización sobre partículas MCM-41 incrementa en gran medida la capacidad

antimicrobiana de los sistemas frente a la presencia de vainillina libre.

Por tanto, la funcionalización de vainillina sobre partículas MCM-41 reduce casi a la mitad la concentración de compuesto activo necesaria para obtener una inhibición del 100% en un cultivo de *L. innocua*. Además, dichas partículas de soporte funcionalizadas pueden suspenderse fácilmente en medios acuosos mejorando así la solubilidad de la vainillina, y presentan escaso olor característico del compuesto activo.

En las experiencias se llevó a cabo una prueba de inhibición de los microorganismos por parte de las partículas no funcionalizadas, y no se observó ningún efecto inhibitorio.

Ejemplo 2:

Se realizó un estudio similar al descrito en el ejemplo 1 para determinar la actividad antimicrobiana de carvacrol funcionalizado sobre micropartículas MCM-41 en comparación con carvacrol libre.

La figura 2 adjunta muestra los porcentajes de inhibición obtenidos con distintas concentraciones de carvacrol libre (gráfico de la izquierda) y carvacrol funcionalizada sobre partículas MCM-41 (gráfico de la derecha) sobre cultivos de *Listeria innocua*.

Como se observa en la figura 2, la actividad antimicrobiana del carvacrol se mantiene tras el anclado sobre las micropartículas de óxido de silicio de la misma manera que en el ejemplo anterior.

También se han obtenido resultados similares a los descritos anteriormente en los ejemplos 1 y 2 empleando partículas de soporte de diferentes tamaños (datos no mostrados).

Ejemplo 3:

Se realizó un estudio mediante microscopía electrónica de transmisión (TEM) sobre el posible mecanismo de acción de los compuestos antimicrobianos funcionalizados sobre partículas de soporte. La figura 3 presenta los cambios morfológicos de células de *L. innocua* tratadas con partículas MCM-41 funcionalizadas.

Puede observarse que las células tratadas presentan graves daños en su morfología con rotura de la membrana y pared celular, así como pérdida de componentes intracelulares. Estos resultados confirman que los compuestos activos funcionalizados sobre partículas de soporte tienen como diana principal la envoltura externa celular, de igual manera que cuando se presentan en su forma libre.

Ejemplo 4 (ejemplo comparativo):

Se estudió el anclado de ácido caprílico sobre partículas mesoporosas de MCM-41. El ácido caprílico es un ácido graso de cadena media con probada actividad antimicrobiana frente a un amplio espectro de microorganismos, pero cuyo uso se ve limitado por el intenso olor a rancio. Por ello, se planteó como alternativa el anclado del ácido caprílico sobre micropartículas MCM-41 con el objetivo de mantener la actividad antimicrobiana del ácido graso evitando el rechazo sensorial asociado a su administración en forma libre. El anclado del ácido graso se llevó a cabo mediante la reacción entre el grupo carboxílico terminal del mismo y el grupo amino previamente inmovilizado en el soporte MCM-41, obteniendo un soporte con cadenas hidrocarbonadas con el grupo metilo terminal. Sin embargo, este mecanismo de

anclado disminuyó en gran medida las propiedades antimicrobianas del mismo, necesitándose grandes cantidades de soporte funcionalizado para inhibir parcialmente un cultivo bacteriano (resultados no mostrados).

Por tanto, se demuestra que no todos los compuestos antimicrobianos de origen natural presentan una actividad antimicrobiana potenciada mediante la funcionalización sobre partículas mesoporosas dada a conocer en la presente invención, así como que el método de funcionalización empleado para el anclado de los mismos es determinante para el mantenimiento de su actividad antimicrobiana.

En efecto, se conoce que la actividad antimicrobiana de dichos compuestos se debe a ciertos grupos funcionales en su estructura molecular, y por tanto, la modificación de dicha estructura puede modificar las propiedades antimicrobianas de los mismos. En particular, los compuestos activos de aceites esenciales deben su actividad antimicrobiana la presencia de grupos hidroxilo libres y el bloqueo de estos grupos funcionales provoca la pérdida del efecto inhibitorio ("Antimicrobial activity of carvacrol related to its chemical structure". Letters in Applied Microbiology, 43(2), 149-154, 2006).

Ejemplo 5 (ejemplo comparativo):

No obstante, el anclaje de ácido caprílico sobre partículas mesoporosas MCM-41 según la presente invención, a través de un grupo funcional diferente al empleado en el ejemplo comparativo 4, sí proporcionará un aumento o al menos mantenimiento de la actividad de este compuesto antimicrobiano.

Para la preparación de este material la vía de funcionalización empleada consistió en un primer paso en el que el soporte inorgánico se funcionalizó con grupos amino.

En un segundo paso, los grupos amino se hicieron reaccionar con anhídrido succínico, produciendo materiales con una gran densidad de ácidos carboxílicos en su superficie externa y finalmente se ancló el ácido 8-hidroxicaprílico mediante una reacción de esterificación.

El material obtenido mediante este método presentaba cadenas hidrocarbonadas con el grupo carboxílico terminal en su superficie. Los ensayos realizados mostraron que dicho soporte mantuvo la actividad antimicrobiana del ácido caprílico en el mismo rango que el compuesto libre.

REIVINDICACIONES

1. Sistema antimicrobiano constituido por partículas de soporte funcionalizadas en su superficie con al menos un compuesto antimicrobiano de origen natural.

2. Sistema según la reivindicación 1, caracterizado por que el compuesto antimicrobiano se selecciona del grupo constituido por carvacrol, cinamaldehído, perillaldehído, eugenol, timol, vainillina, ácido gálico, ácido caprílico y ácido ferúlico.

3. Sistema según la reivindicación 2, caracterizado por que el compuesto antimicrobiano se selecciona del grupo constituido por carvacrol y vainillina.

4. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, caracterizado por que las partículas se seleccionan del grupo constituido por partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 7 μm y un tamaño de poro comprendido entre 1 y 20 nm, y partículas de óxido de silicio amorfo con un tamaño de partícula comprendido entre 0,01 y 30 μm.

5. Sistema según la reivindicación 4, caracterizado por que las partículas son partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de partícula comprendido entre 0,1 y 1,5 μm.

6. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 4 y 5, caracterizado por que las partículas son partículas mesoporosas de óxido de silicio con un tamaño de poro comprendido entre 2 y 8 nm.

7. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 4 a 6, caracterizado por que las partículas se seleccionan de MCM-41, SBA-15 y UVM-7.

8. Sistema según cualquiera de las reivindicaciones 1 a

3, caracterizado por que las partículas son partículas de óxido de silicio amorfo con un tamaño de partícula comprendido entre 3 y 4 μm.

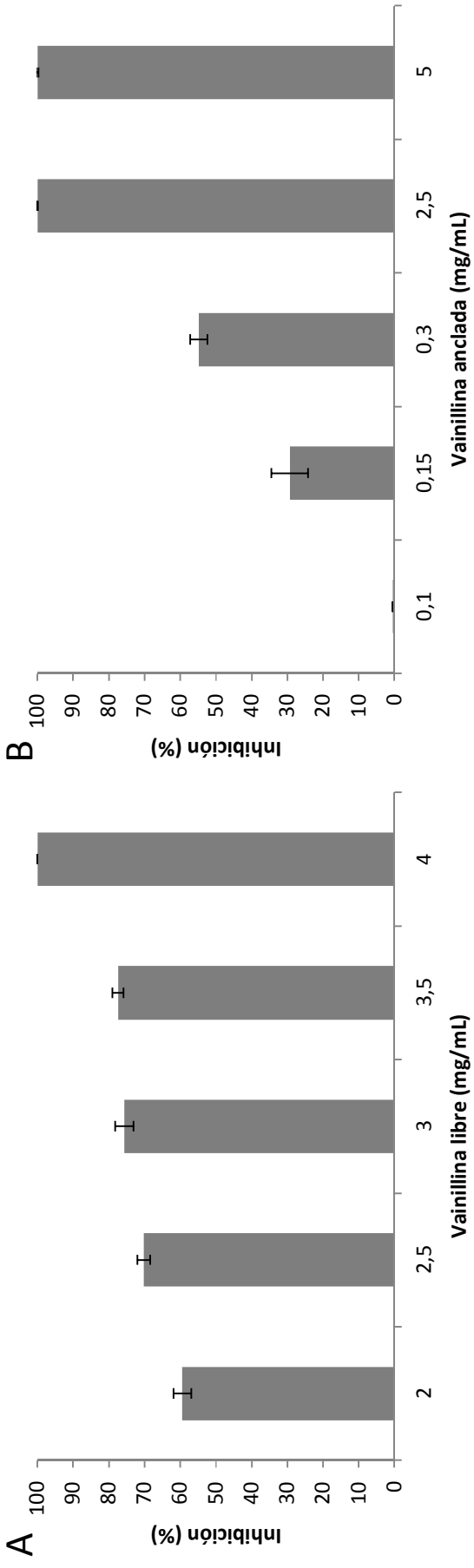
A
Inhibición (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
2
2,5
3
3,5
4
Vainillina libre (mg/mL)
B
Inhibición (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,1
0,15
0,3
2,5
5
Vainillina anclada (mg/mL)

FIG. 1

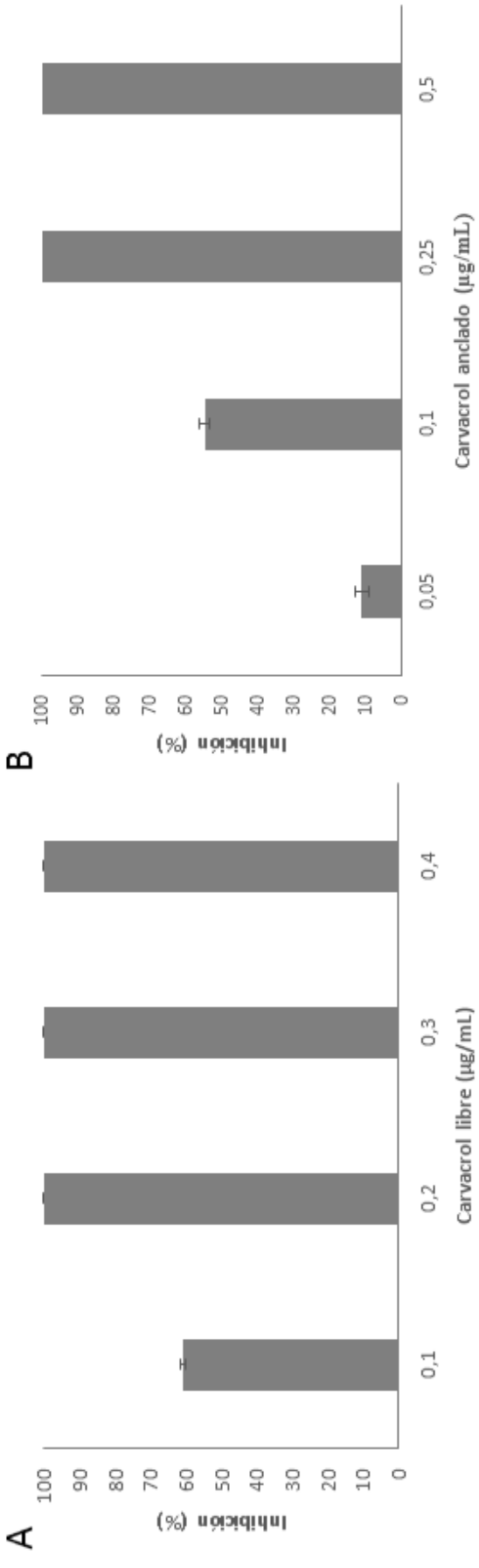
A
Inhibición (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,1
0,2
0,3
0,4
Carvacrol libre (µg/mL)
B
Inhibición (%)
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
0
0,05
0,1
0,25
0,5
Carvacrol anclado (µg/mL)

FIG. 2

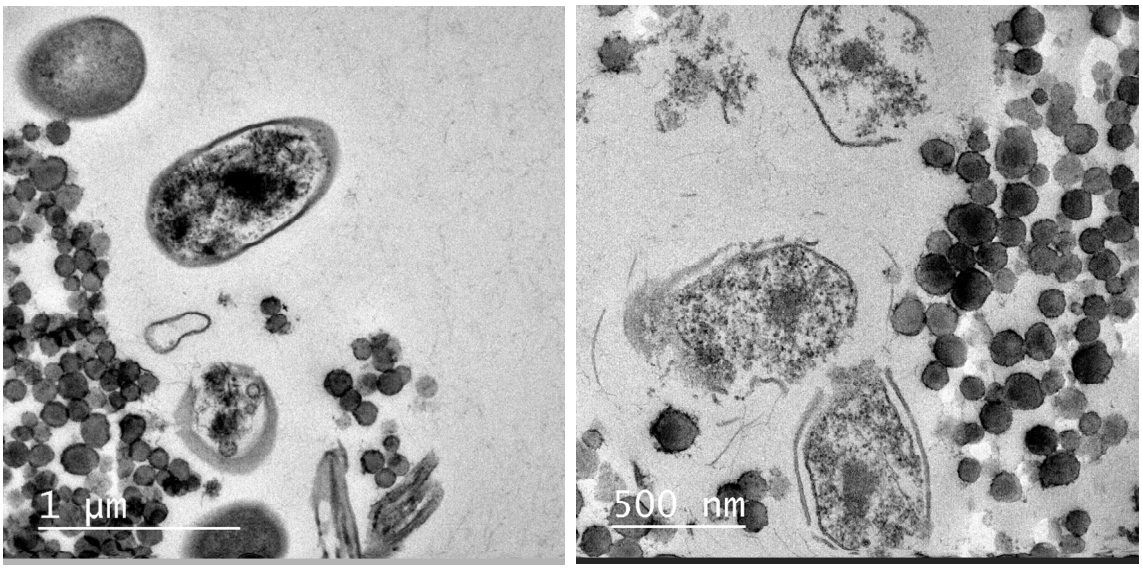

FIG. 3

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201531075

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 21.07.2015

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
X	ES 2366841 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.) 26/10/2011, páginas 3 y 4, reivindicaciones 4, 5, 8, 9 y 16	1,4,5,7.
X	HASHEMIKIA SAMANEH et al. Optimization of tetracycline hydrochloride adsorption on amino modified SBA-15 using response surface methodology.JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US // VOL: 443 Pags: 105 - 114 ISSN 0021-9797 Doi: doi:10.1016/j.jcis.2014.11.020 Waite T David; Duval Jérôme F L, página 106 y 107, figura 1 y párrafos 2.2 y 2.5	1
X	ZAMANI F et al. Complexes of N,N-bis (salicylidene)4,5-dimethyl-1,2-phenylenediamine immobilized on porous nanomaterials: Synthesis, characterization and study of their antimicrobial activity.MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, US // VOL: 212 Pags:18 - 27 ISSN 1387-1811 Doi: doi:10.1016/j.micromeso.2015.02.052 McDonald Peter; Stapf Siegfried; Fanttazzini Paola; Bortolotti Villiam; Mitchell Jonathan, página 20, esquema 1 y página 19, apartado 2.3	1

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**
21.10.2015	**H. Aylagas Cancio**	1/5

OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(21) N.º solicitud: 201531075

(22) Fecha de presentación de la solicitud: 21.07.2015

(32) Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TECNICA

(51) **Int. Cl. :** Ver Hoja Adicional

DOCUMENTOS RELEVANTES

Categoría	(56) **Documentos citados**	**Reivindicaciones afectadas**
A	TAN DAOYONG et al. Natural halloysite nanotubes as mesoporous carriers for the loading of ibuprofen.MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, US // VOL: 179 Pags: 89 - 98 ISSN 1387-1811 Doi: doi:10.1016/j.micromeso.2013.05.007 McDonald Peter; Stapf Siegfried; Fanttazzini Paola; Bortolotti Villiam; Mitchell Jonathan, todo el documento.	1-8

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**
21.10.2015	**H. Aylagas Cancio**	2/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

A61K47/48 (2006.01)
C01B33/18 (2006.01)
A61K31/05 (2006.01)
A61K31/185 (2006.01)

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

A61K, C01B

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, NPL, EMBASE, MEDLINE, BIOSIS, XPESP

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 21.10.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones	2,3	**SI**
	Reivindicaciones	1,4,5,7	**NO**
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones	2,3	**SI**
	Reivindicaciones	1,4-8	**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 se publica.

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	ES 2366841 A1 (CONSEJO SUPERIOR INVESTIGACION et al.)	26.10.2011
D02	HASHEMIKIA SAMANEH et al. Optimization of tetracycline hydrochloride adsorption on amino modified SBA-15 using response surface methodology. JOURNAL OF COLLOID AND INTERFACE SCIENCE ACADEMIC PRESS, NEW YORK, NY, US // VOL: 443 Pags: 105 - 114 ISSN 0021-9797 Doi: doi:10.1016/j.jcis.2014.11.020 Waite T David; Duval Jérôme F L, página 106 y 107, figura 1 y párrafos 2.2 y 2.5	
D03	ZAMANI F et al. Complexes of N,N-bis (salicylidene)4,5-dimethyl-1,2-phenylenediamine immobilized on porous nanomaterials: Synthesis, characterization and study of their antimicrobial activity.MICROPOROUS AND MESOPOROUS MATERIALS ELSEVIER SCIENCE PUBLISHING, NEW YORK, US // VOL: 212 Pags: 18 - 27 ISSN 1387-1811 Doi: doi:10.1016/j.micromeso.2015.02.052 McDonald Peter; Stapf Siegfried; Fanttazzini Paola; Bortolotti Villiam; Mitchell Jonathan, página 20, esquema 1 y página 19, apartado 2.3	

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 presente solicitud se refiere a un sistema antimicrobiano constituido por partículas de soporte funcionalizadas en su superficie con al menos un compuesto antimicrobiano de origen natural. Entre dichos compuestos se selecciona el carvacrol y la vainillina y las partículas de soporte se seleccionan del grupo de las partículas mesoporosas de óxido de silicio y específicamente MCM-41, SBA-15 y UVM-7. El tamaño de partícula está comprendido entre 0.01 y 7 micrometros y el tamaño de poro entre 1 y 20 nm.

El documento D1 se refiere a un material nanoestructurado caracterizado porque comprende un soporte inorgánico que comprende nanopartículas de sílice cuya superficie se encuentra cubierta de grupos aniónicos terminales y un agente bioactivo unido por enlace covalente a un grupo aniónico terminal de la superficie del soporte inorgánico. El tamaño de partícula está entre 5 y 500 nm (reivindicación 8) y el diámetro de poro está comprendido entre 1 y 30 nm (reivindicación 4). Entre los materiales nanoestructurados se encuentra el MCM-41 y SBA-15 (reivindicación 5) y el agente bioáctivo puede ser un agente terapéutico tal como un antibiótico, antitumoral o antiviral (reivindicaciones 9 y 16).

Por lo tanto, en base al documento D1, las reivindicaciones 1, 4, 5, 7 carecen de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

En el documento D2 se utiliza SBA-15 como soporte de sílice mesoporoso funcionalizado con 3-aminopropil trietoxisilano (3-APTES) (ver página 106, figura 1). Se procede posteriormente a la adsorción del hidrocloruro de tetraciclina (ver páginas 106 y 107 párrafos 2.2 y 2.5).

En el documento D3 se estudia un nuevo material híbrido antibacteriano. Se realiza primero un anclaje de 3-aminopropil trietoxisilano (3-APTES) sobre el MCM-41 y Zeolita NaY seguido de una reacción con complejos de una base de Schiff (ver página 20, esquema 1 y página 19, apartado 2.3). Posteriormente se realizaron los estudios de actividad antibacteriana.

De acuerdo con los documentos D2 y D3, la reivindicación 1 carece de novedad y de actividad inventiva según los artículos 6.1 y 8.1 de la L.P.

Las reivindicaciones 6 y 8 se refieren una selección en lo que hace referencia al tamaño de poro o de las partículas de sílice. En ausencia de un efecto probado con dicha selección no es posible reconocer actividad inventiva a la inclusión de estas alternativas en la invención, por lo tanto las reivindicaciones 6 y 8 carecen de actividad inventiva según el Artículo 8.1 L.P.

Ninguno de los documentos citados divulga un sistema antimicrobiano que contenglos antimicrobianos a los que se refieren las reivindicaciones 2 y 3, por los tanto dichas reivindicaciones son nuevas e implican actividad inventiva (Artículos 6.1 y 8.1 L.P).