

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 579 000**

21 Número de solicitud: 201530132

51 Int. Cl.:

C01B 33/18 (2006.01)
B82Y 30/00 (2011.01)
B82Y 5/00 (2011.01)
C07F 7/02 (2006.01)
A61K 9/50 (2006.01)
A61K 47/48 (2006.01)

12

PATENTE DE INVENCION CON EXAMEN PREVIO

B2

22 Fecha de presentación:

03.02.2015

43 Fecha de publicación de la solicitud:

03.08.2016

Fecha de la concesión:

18.01.2017

45 Fecha de publicación de la concesión:

25.01.2017

73 Titular/es:

UNIVERSIDAD REY JUAN CARLOS (100.0%)
Cl/ Tulipán s/n
28933 Móstoles (Madrid) ES

72 Inventor/es:

GARCÍA MUÑOZ, Rafael;
MORALES PÉREZ, Victoria y
BALABASQUER PEÑA, Moisés

54 Título: **Método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante con actividad farmacológica inherente**

57 Resumen:

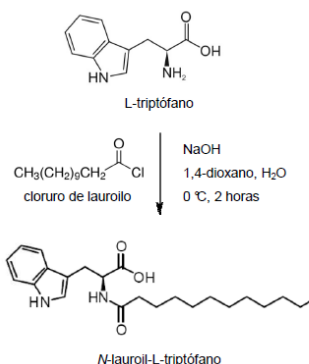
Método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante con actividad farmacológica inherente.

La presente invención se refiere a un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde dicho surfactante comprende un resto éster o amida que, al hidrolizarse libera

i) un compuesto con actividad farmacéutica, o una sal del mismo, y
ii) un compuesto que comprende un resto carboxilo, un resto hidroximetilo o un resto aminometilo unido a un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 7 y 23 átomos de carbono, o una sal del mismo,

donde dicho método comprende mezclar

a) dicho surfactante; y
b) al menos un compuesto de la fórmula (B1) o (B2); y
c) al menos un compuesto de la fórmula $\text{Si}(\text{OR}^3)_4$.



ES 2 579 000 B2

DESCRIPCIÓN

**MÉTODO PARA LA PREPARACIÓN DE NANOPARTÍCULAS SILÍCEAS CON
POROS QUE COMPRENDEN UN SURFACTANTE CON ACTIVIDAD
FARMACOLÓGICA INHERENTE**

5 **CAMPO DE LA INVENCION**

La presente invención se refiere a los campos de la nanotecnología y farmacología.

Concretamente, la presente invención se refiere a un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde dicho surfactante al hidrolizarse, libera a un compuesto con actividad farmacéutica.

10 Además, la presente invención se refiere a las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante que se obtienen como producto de dicho proceso, y al uso de dichas nanopartículas silíceas para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento. Asimismo, la presente
15 invención se refiere a un método para la liberación del compuesto con actividad farmacéutica de dichas nanopartículas silíceas.

Además, la presente invención se refiere a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende dichas nanopartículas silíceas, a un proceso para la preparación de dicha composición y al uso de dicha composición para el tratamiento
20 y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento.

ESTADO DE LA TÉCNICA

Un área particular de la nanotecnología con aplicaciones biomédicas/farmacéuticas se centra en las nanopartículas de sílice mesoestructuradas como matrices para ser
25 utilizadas terapéuticamente como transportadoras de fármacos. Estos materiales de sílice mesoporosa se caracterizan por un alto volumen de poro, una estrecha distribución de tamaños de poro, una gran área superficial y relativa facilidad de funcionalización que permite que la mayoría de los fármacos utilizados en la práctica clínica se puedan introducir fácilmente en sus poros [1 – 3]. Por lo tanto, el principio
30 activo (fármaco o material biológicamente activo), se disuelve, se adsorbe, se atrapa o se encapsula [4], y posteriormente se suministra al cuerpo durante un período de tiempo prolongado en una forma de administración controlada y continua.

La ruta típica para preparar sílices mesoporosas ordenadas se basa en el auto-ensamblaje del precursor inorgánico alrededor de surfactantes como agentes directores de estructura [5, 6]. En el estado de la técnica, los compuestos farmacéuticos se adsorben en el espacio de los poros que está libre de surfactantes después de su calcinación o extracción con disolvente. Sin embargo, debido a las dificultades no sólo en vaciar todo el espacio de los poros de las sílices mesoporosas de surfactantes, sino también en rellenar dicho espacio liberado, el porcentaje del volumen de poro ocupado con los compuestos farmacéuticos no está maximizado. Además, en el caso de la extracción, los surfactantes residuales pueden interferir con el suministro de los compuestos farmacéuticos y/o ser tóxicos.

El estado de la técnica se centra en el control del tamaño de poro, la ordenación de los poros, la morfología de las partículas silíceas y, principalmente, en la modificación de las paredes mesoporosas con grupos funcionales para conferir propiedades ópticas, electrónicas, magnéticas y/o mecánicas a la sílice, de modo que la liberación cinética de las moléculas farmacéuticas adsorbidas puede ser influenciada positivamente o negativamente [7 – 11]. También se describen en el estado del arte métodos para liberar fármacos basados en "nanomáquinas" moleculares como nanoimpulsores o nanoválvulas y sistemas de puertas [12 – 17]. Sin embargo, en dichos sistemas los compuestos farmacéuticos se adsorben o quedan parcialmente atrapados en los poros, o son repelidos de los poros, debido a las interacciones electrostáticas entre dichos compuestos farmacéuticos y los grupos funcionales de los compuestos orgánicos comprendidos en los poros de la sílice. Por lo tanto, ni la ocupación de los poros, ni la liberación de los compuestos farmacéuticos a partir de dichos poros, están maximizadas en dichas partículas silíceas descritas en el estado del arte.

Es objeto de la presente invención proporcionar un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde dicho surfactante posee una actividad farmacéutica inherente como consecuencia de su composición y/o es un precursor de un compuesto que posee una actividad farmacéutica, y donde dichas nanopartículas silíceas comprenden una sílice mesoporosa con una gran área superficial y un alto volumen de poro, así como una mayor robustez y una mayor estabilidad bajo condiciones térmicas y químicas a diferencia de otras nanopartículas de matriz polimérica.

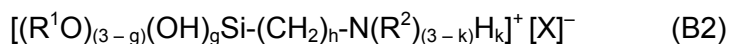
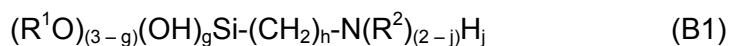
Además, es objeto de la presente invención proporcionar un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde la ocupación de los poros de dichas nanopartículas silíceas por dicho surfactante y por lo tanto, por un compuesto que posee una actividad farmacéutica y/o un precursor de dicho compuesto, está maximizada. También es objeto de la presente invención simplificar el método de preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprendan un compuesto que posea una actividad farmacéutica y/o un precursor del mismo. Igualmente, es objeto de la presente invención proporcionar un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprendan un surfactante, donde la liberación de dicho surfactante, es decir, del compuesto que posee actividad farmacéutica y/o el precursor de un compuesto que posee actividad farmacéutica, a partir de los poros de dichas nanopartículas silíceas, está maximizada para la administración óptima del compuesto que posee la actividad farmacéutica.

15 **BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN**

La presente invención hace referencia a un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde dicho surfactante comprende un resto éster o amida que, al hidrolizarse, libera

- i) un compuesto con actividad farmacéutica, o una sal del mismo, y
 - 20 ii) un compuesto que comprende un resto carboxilo, un resto hidroximetilo o un resto aminometilo unido a un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 7 y 23 átomos de carbono, o una sal del mismo,
- donde dicho método comprende mezclar

- a) dicho surfactante; y
- 25 b) al menos un compuesto de la fórmula (B1) o (B2)



donde

- g es un número entero entre 0 y 3;
- 30 h es un número entero entre 1 y 8;
- j es un número entero entre 0 y 2;
- k es un número entero entre 0 y 3;

R^1 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando g es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R^1 puede ser igual o diferente;

R^2 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando j es el número entero 0 o cuando k es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R^2 puede ser igual o diferente;

X es F, Cl, Br o I; y

c) al menos un compuesto de la fórmula (C)



donde

R^3 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cada R^3 puede ser igual o diferente.

Además, la presente invención hace referencia a nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, obtenibles por el método de la presente invención.

La presente invención también hace referencia a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según la presente invención, y al menos un excipiente.

Asimismo, la presente invención hace referencia a nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante según la presente invención, y una composición farmacéutica y/o nutracéutica según la presente invención, para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento.

La presente invención también divulga un proceso para la preparación de una composición farmacéutica y/o nutracéutica según la presente invención, que comprende mezclar

- a) nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante según la presente invención; y
- b) al menos un excipiente.

Además, la presente invención hace referencia a un método para la liberación del compuesto con actividad farmacéutica que comprende tratar las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante según la presente invención, con un fluido, donde dicho fluido comprende una enzima esterasa o una enzima amidasa.

Asimismo, la presente invención hace referencia a un método para la producción de nanopartículas silíceas libres de surfactante que comprende la liberación de un surfactante a partir de las nanopartículas silíceas con poros que lo comprenden, que comprende someter las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según la presente invención, a calcinación a una temperatura de al menos 200 °C al vacío.

DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Síntesis de *N*-lauroil-L-triptófano a partir de L-triptófano y cloruro de lauroilo según el método descrito en Ejemplo 1.

Figura 2. Imágenes de microscopia electrónica de transmisión de las nanopartículas silíceas mesoestructuradas de la presente invención preparadas según los métodos descritos en Ejemplo 2, donde dichas nanopartículas silíceas se elaboraron a partir de tetraetoxisilano, con 3-aminopropiltrimetoxisilano (3-aminopropyl trimethoxysilane, APS) como co-agente director de la estructura y **A.** *N*-capril-L-triptófano, **B.** *N*-lauroil-L-triptófano, **D.** *N*-palmitoil-L-triptófano, y **F.** *N*-estearoil-L-triptófano, (agentes directores de la estructura), y con cloruro de *N*-trimetoxisililpropil-*N,N,N*-trimetilamonio (*N*-trimethoxysilylpropyl-*N,N,N*-trimethylammonium chloride, TMAPS), como co-agente director de la estructura y **C.** *N*-lauroil-L-triptófano, y **E.** *N*-palmitoil-L-triptófano como surfactantes (agentes directores de la estructura). **G** y **H** por un lado e **I** y **J**, por otro, muestran las imágenes de microscopia electrónica de barrido (SEM) de la muestra MSN-2 y MSN-4, respectivamente.

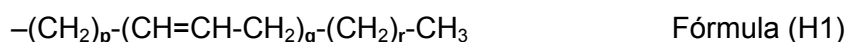
Figura 3. Perfiles de liberación de diferentes concentraciones (mM) de (i) los surfactantes de las correspondientes nanopartículas silíceas mesoestructuradas, MSN-2 y MSN-3, de la presente invención respecto al tiempo (días), en fluidos corporales simulados (SBF), específicamente tampón fosfato salino (PBS, phosphate buffered saline) a un valor de pH de 7,4 y una disolución acuosa de NaHCO₃ de 0,1 M a un valor de pH de 8,0, y (ii) los surfactantes de las correspondientes nanopartículas silíceas mesoestructuradas, MSN-4 y MSN-5, de la presente invención respecto al tiempo (días), en un fluido corporal simulado (SBF), específicamente una disolución acuosa de NaHCO₃ de 0,1 M a un valor de pH de 8,0.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCION

La presente invención hace referencia a un método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros (es decir, nanopartículas silíceas porosas) que comprenden un surfactante. Dicho surfactante es un agente director de la estructura de dichas nanopartículas silíceas con poros. Dicho surfactante comprende un resto éster o amida que, al hidrolizarse, libera

- i) un compuesto con actividad farmacéutica y
- ii) un compuesto que comprende un resto carboxilo, un resto hidroximetilo o un resto aminometilo unido a un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 7 y 23 átomos de carbono.

Preferiblemente, el resto hidrocarbonado comprende una cadena alifática de entre 9 y 19 átomos de carbono, más preferiblemente entre 9 y 17 átomos de carbono, de la Fórmula (H1):



donde

p es un número entero entre 1 y 16;

q es un número entero entre 0 y 6; y

r es un número entero entre 0 y 12. Aún más preferiblemente, (H1) se selecciona de

$-CH_2(CH_2)_7-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_9-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_{11}-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_{13}-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_{15}-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_5-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_3-CH=CH-(CH_2)_8-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_8-CH=CH-(CH_2)_5-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_2-(CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_4-(CH=CH-CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_6-(CH=CH-CH_2)_3-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_3-(CH=CH-CH_2)_3-(CH_2)_3-CH_3$ o $-CH_2(CH_2)_3-(CH=CH-CH_2)_4-CH_3$. Todavía más preferiblemente, el resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 9 y 17 átomos de carbono se selecciona de entre un resto de la Fórmula (H2) o un resto de la Fórmula (H3)



donde

s es un número entero entre 7 y 15, **t** es un número entero entre 3 y 10 y **v** es un número entero entre 3 y 10. Aún más preferiblemente, (H2) se selecciona de

$-CH_2(CH_2)_7-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_9-CH_3$, $-CH_2(CH_2)_{13}-CH_3$ o $-CH_2(CH_2)_{15}-CH_3$, mientras (H3) se selecciona de $-CH_2(CH_2)_6-CH=CH-(CH_2)_7-CH_3$. Cuando el resto

hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de la presente invención

comprende un doble enlace, dicho doble enlace puede ser un *cis*-estereoisómero o un *trans*-estereoisómero.

En una realización de la presente invención, el surfactante se sintetiza por esterificación o amidación del compuesto con actividad farmacéutica por un
5 compuesto de la fórmula (G1), (G2) o (G3)



donde

10 R^4 es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática, como ya ha sido descrito anteriormente, de entre 7 y 23 átomos de carbono;

n es un número entero elegido de 1 ó 2; y

R^5 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono. Así, preferiblemente, R^4 es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática

15 de entre 9 y 19 átomos de carbono, más preferiblemente entre 9 y 17 átomos de carbono, de la Fórmula (H1), como ya ha sido descrito anteriormente. Todavía más preferiblemente, R^4 es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 9 y 17 átomos de carbono seleccionada de entre un resto de la Fórmula (H2) o un resto de la Fórmula (H3), como ya han sido descritos anteriormente. Aún

20 más preferiblemente, (G1) se selecciona de $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_3$, $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_3$, $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$, $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$ o $\text{HOOC-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$, mientras (G2) se selecciona de $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_3$, $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_3$, $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$, $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$ o $\text{HOCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$, y (G3) se selecciona de $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_8\text{-CH}_3$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{10}\text{-CH}_3$, $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{14}\text{-CH}_3$,

25 $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_{16}\text{-CH}_3$ o $\text{H}_2\text{NCH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH=CH-(CH}_2\text{)}_7\text{-CH}_3$.

En una realización mucho más preferida, dicho surfactante comprende un resto éster o amida que, al hidrolizarse, libera

i) un compuesto con actividad farmacéutica y

ii) un compuesto de la fórmula (G6), un compuesto de la fórmula (G7), o un

30 compuesto de la fórmula (G8):

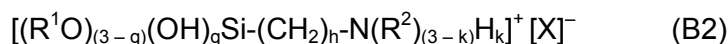
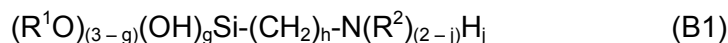


donde

d es un número entero entre 8 y 16. Igualmente, en dicha realización el surfactante se sintetiza por esterificación o amidación del compuesto con actividad farmacéutica por un compuesto de la fórmula (G6), (G7) o (G8). Más preferiblemente, (G6) se selecciona de $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$, $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ o $\text{HOOC}-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$, mientras que (G7) se selecciona de $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$, $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ o $\text{HOCH}_2-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$, y (G8) se selecciona de $\text{H}_2\text{NCH}_2-(\text{CH}_2)_8-\text{CH}_3$, $\text{H}_2\text{NCH}_2-(\text{CH}_2)_{10}-\text{CH}_3$, $\text{H}_2\text{NCH}_2-(\text{CH}_2)_{14}-\text{CH}_3$ o $\text{H}_2\text{NCH}_2-(\text{CH}_2)_{16}-\text{CH}_3$.

El método de la invención comprende mezclar

- 10 a) el surfactante como ya ha sido descrito anteriormente; y
- b) al menos un compuesto de la fórmula (B1) o (B2)



donde

15 g es un número entero entre 0 y 3;

h es un número entero entre 1 y 8;

j es un número entero entre 0 y 2;

k es un número entero entre 0 y 3;

20 R^1 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando g es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R^1 puede ser igual o diferente;

R^2 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando j es el número entero 0 o cuando k es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R^2 puede ser igual o diferente;

25 X es F, Cl, Br o I; y

- c) al menos un compuesto de la fórmula (C)



donde

30 R^3 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cada R^3 puede ser igual o diferente.

El compuesto de la fórmula (B1) o (B2) es un agente co-director de la estructura de las nanopartículas silíceas. Preferiblemente, en el compuesto de la fórmula (B1) o (B2): g es 0; h es un número entero entre 2 y 6; j es 2; k es 3; R^1 es un resto metilo, etilo, propilo, butilo, fenilo o bencilo, y todos los restos R^1 son iguales; R^2 es un resto metilo, etilo, propilo o butilo, y todos los restos R^2 son iguales; y X es Cl o Br. Más

preferiblemente, el compuesto de la fórmula (B1) se selecciona entre $(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-NH_2$, $(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-NH(CH_3)$ o $(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)_2$, donde h es un número entero entre 2 y 6 y R^1 es un resto metilo, etilo o propilo, mientras el compuesto de la fórmula (B2) se selecciona entre $[(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)_3]^+ [X]^-$, $[(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-NH(CH_3)_2]^+ [X]^-$, $[(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)H_2]^+ [X]^-$ o $[(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-NH_3]^+ [X]^-$, donde h es un número entero entre 2 y 6, R^1 es un resto metilo, etilo o propilo, y X es Cl o Br. Todavía más preferiblemente, el compuesto de la fórmula (B1) se selecciona entre $(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-NH_2$, $(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-NH(CH_3)$ o $(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)_2$, donde h es un número entero entre 2 y 6, y el compuesto de la fórmula (B2) se selecciona entre $[(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)_3]^+ [X]^-$, $[(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-NH(CH_3)_2]^+ [X]^-$, $[(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-N(CH_3)H_2]^+ [X]^-$ o $[(CH_3O)_3Si-(CH_2)_h-NH_3]^+ [X]^-$, donde h es un número entero entre 2 y 6, y X es Cl o Br. En una realización de la presente invención, el compuesto de la fórmula B1 es $(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-NH_2$ y el compuesto de la fórmula B2 es $[(R^1O)_3Si-(CH_2)_h-N(R^2)_3]^+ [X]^-$ donde h es un número entero entre 2 y 6; R^1 es un resto metilo, etilo, propilo o butilo; R^2 es un resto metilo, etilo, propilo o butilo; y X es Cl o Br y donde los restos R^1 son iguales entre sí, y los restos R^2 son iguales entre sí.

Preferiblemente, en el compuesto de la fórmula (C), R^3 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 6 átomos de carbono, más preferiblemente entre 1 y 4 átomos de carbono. Todavía más preferible, el compuesto de la fórmula (C) se selecciona de $Si(OCH_3)_4$, $Si(OCH_2CH_3)_4$, $Si(OCH_3)_1(OCH_2CH_3)_3$, $Si(OCH_3)_2(OCH_2CH_3)_2$, $Si(OCH_3)_3(OCH_2CH_3)_1$, $Si(OCH_2CH_2CH_3)_4$, $Si(OCH_2CH_2CH_2CH_3)_4$, $Si[OCH(CH_3)CH_2CH_3]_4$, $Si[OCH_2CH(CH_3)_2]_4$ o $Si[OC(CH_3)_3]_4$.

En una realización preferida, la relación molar compuesto (C):compuesto (B1) o (B2):surfactante es cuando la proporción molar de compuesto (C) es de 10 a 20, la proporción molar de compuesto (B1) o (B2) es de 0,5 a 2, y la proporción molar de surfactante es de 0,5 a 2,0. Preferiblemente, la proporción molar de compuesto (C) es de 10 a 12, la proporción molar de compuesto (B1) o (B2) es de 0,8 a 1,5, y la proporción molar de surfactante es de 0,8 a 1,5.

El compuesto con actividad farmacéutica es un compuesto que comprende al menos un resto ionizable o iónico y un resto hidroxilo ($-OH$), amino ($-NH_2$) y/o carboxilo ($-COOH$), o una sal del mismo. En una realización preferida, dicho compuesto con actividad farmacéutica es un aminoácido y/o un neurotransmisor, más preferiblemente un L-aminoácido y/o un neurotransmisor monoamina, donde dicho

aminoácido y/o dicho neurotransmisor comprende al menos un resto ionizable o iónico y un resto hidroxilo, amino y/o carboxilo. El resto ionizable o iónico puede ser ionizado para generar un resto catiónico o un resto aniónico. Preferiblemente, el resto ionizable o iónico es un ácido carboxílico, una amina, una imina, una azida, un

5 nitrato, un compuesto nitro, un ácido sulfónico, un ácido sulfínico, un fosfonato, un fosfato, o una sal de cualquiera de estos restos. Más preferiblemente, el resto ionizable o iónico es un ácido carboxílico, una amina, o una sal de cualquiera de estos restos. Además, dicho compuesto con actividad farmacéutica es preferiblemente un fármaco que cumple estos requisitos estructurales y que se

10 administra a largo plazo, es decir durante al menos dos semanas. Todavía más preferiblemente dicho compuesto con actividad farmacéutica se selecciona de L-triptófano, 5-hidroxi-L-triptófano, serotonina, ácido 5-hidroxiindolacético, dopamina, noradrenalina, adrenalina, tiramina, tirosina, levodopa, ácido gamma-aminobutírico, glicina, ácido glutámico, somatostatina, sustancia P, la proteína transcripción

15 regulada de cocaína y anfetamina o un péptido opioide. Preferiblemente dicho péptido opioide se selecciona de una endorfina (como α -endorfina, β -endorfina, γ -endorfina, α -neo-endorfina o β -neo-endorfina), una encefalina (como Met-encefalina o Leu-encefalina), proopiomelanocortina, adrenorfina, amidorfina, leumorfina, dinorfina A, dinorfina B, endomorfina-1, endomorfina-2, opiorfina, spinorfina,

20 hemorfina-4 o valorfina. Aún más preferiblemente dicho compuesto con actividad farmacéutica se selecciona de L-triptófano, serotonina, dopamina, noradrenalina, tirosina, levodopa, ácido gamma-aminobutírico, endomorfina-1, endomorfina-2, Met-encefalina o Leu-encefalina; sobre todo, incluso todavía más preferiblemente, dicho compuesto con actividad farmacéutica se selecciona de L-triptófano o serotonina.

25 Así, el enfoque utilizado en la presente invención se basa en la síntesis de agentes tensoactivos (surfactantes) con una función dual. La primera función es actuar como agentes directores (plantilla) de estructura, que permitan preparar nanopartículas silíceas mesoporosas bien ordenadas con elevada área superficial y volumen de poro, y con mayor robustez y estabilidad bajo condiciones térmicas y químicas, a

30 diferencia de otras nanopartículas. La segunda función es la de poseer una actividad farmacológica inherente como consecuencia de su síntesis a partir de un compuesto con actividad farmacéutica. Así, el diseño de los surfactantes implica la asociación de una parte de un compuesto con actividad farmacéutica con un resto hidrocarbonado mediante un enlace covalente, como se ha descrito anteriormente,

35 que presente un efecto terapéutico una vez liberado en el cuerpo. Así, la carga de

fármacos convenientemente modificados actúa como una plantilla que dirige la mesoestructura de las nanopartículas silíceas. Por lo tanto, el sistema silíceo poroso está totalmente ocupado con el fármaco potencial a diferencia de los trabajos descritos en la literatura, en los que el fármaco se adsorbe o queda parcialmente atrapado en los canales. Además, el surfactante se mantiene protegido, como precursor del compuesto con actividad farmacéutica, en los poros de las nanopartículas silíceas hasta que dicho surfactante es liberado de forma más o menos constante y controlada a lo largo de varias semanas e incluso durante varios meses. De hecho, la liberación del surfactante se puede controlar dependiendo de la longitud de la cadena alifática, así que cuanto más larga la cadena alifática, más prolongada es la liberación del surfactante y, por lo tanto, la liberación del compuesto con actividad farmacéutica.

Por lo tanto, la presente invención también se refiere a nanopartículas silíceas obtenibles por el método de la presente invención. Dichas nanopartículas silíceas tienen poros que comprenden un surfactante como ya ha sido descrito anteriormente. Además, a efectos de la presente invención, se define el término “nanopartículas” como una partícula con una dimensión por lo menos de entre 1 y 1000 nm.

Preferiblemente, las nanopartículas silíceas de la invención tienen:

- a) una superficie BET después de su calcinación, de al menos $200 \pm 6 \text{ m}^2/\text{g}$, más preferiblemente de al menos $300 \pm 9 \text{ m}^2/\text{g}$, todavía más preferiblemente de al menos $500 \pm 15 \text{ m}^2/\text{g}$ (para determinar las propiedades texturales de los materiales se ha empleado la técnica de adsorción/desorción de nitrógeno a temperatura constante de 77 K. El posterior tratamiento matemático de la isoterma resultante permite estimar los diferentes parámetros texturales. La adsorción de nitrógeno se llevó a cabo en un equipo Micromeritics TRISTAR 3000, previa desgasificación de las muestras, manteniéndolas a vacío a una temperatura de 300 °C durante 4 horas según del método divulgado en [18]);
- b) un diámetro medio de poro entre $2 \pm 0,06$ y $6 \pm 0,18 \text{ nm}$, más preferiblemente entre $3 \pm 0,09$ y $5 \pm 0,15 \text{ nm}$ (medido mediante las isotermas de adsorción/desorción de N_2 con un equipo TRISTAR 3000 según del método divulgado en [19]); y
- c) un volumen medio de poro entre $0,3 \pm 0,009$ y $0,6 \pm 0,018 \text{ cm}^3/\text{g}$ (determinado a partir de isotermas de adsorción-desorción de N_2 con un equipo TRISTAR 3000 según del método divulgado en [19]).

En una realización, la proporción de surfactante en las nanopartículas silíceas obtenibles por el método de la invención es de entre un 20% a un 50% en peso con respecto a la sílice, preferiblemente de entre un 30% a un 40% en peso con respecto a la sílice.

- 5 En una realización más preferida de las nanopartículas silíceas de la invención ya descritos, las nanopartículas tienen forma de vainas esféricas o elipsoidales que comprenden paredes transversales que van de extremo a extremo de la pared silícea que rodea la vaina, donde las nanopartículas se encuentran divididas internamente por paredes con estructura tipo lamelar que separan el interior de las
- 10 partículas en diferentes cavidades internas (microporos y macroporos, y sobre todo, mesoporos), y donde el interior de las cavidades internas comprende el surfactante. Las paredes dotan de estabilidad al material, al igual que las vigas de una casa, e impiden que las nanopartículas colapsen. Adicionalmente, las paredes externas de las nanopartículas silíceas, las paredes con estructura tipo lamelar que forman el
- 15 interior de las cavidades internas de las nanopartículas silíceas, y dichas cavidades internas de las nanopartículas silíceas pueden comprender el surfactante con actividad farmacológica inherente. A efectos de la presente invención, se define el término “microporo” como un poro con una dimensión de hasta 1.99 nm, el término “mesoporo” como un poro con una dimensión de entre 2.00 y 50 nm y el término
- 20 “macroporo” como un poro con una dimensión de al menos 51 nm, con el proviso de que un microporo, mesoporo o macroporo no puede superar la dimensión máxima de las nanopartículas de la invención.

La presente invención también se relaciona con una composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende las nanopartículas silíceas con poros que comprenden

25 un surfactante, como se han descrito anteriormente, y al menos un excipiente. Igualmente, la presente invención se refiere a un proceso para la preparación de dicha composición farmacéutica y/o nutracéutica, que comprende mezclar

- a) dichas nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante; y
 - b) dicho al menos un excipiente.
- 30 El excipiente puede seleccionarse de ligantes, rellenos, desintegradores, lubricantes, recubridores, edulcorantes, saborizantes, colorantes, transportadores, antioxidantes, compactadores, estabilizadores, *etc.* y combinaciones de los mismos. Asimismo, las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según la invención, pueden formar parte de composiciones farmacéuticas o nutracéuticas, en
- 35 combinación con otros principios activos. En una realización preferida, la

composición farmacéutica y/o nutracéutica de la presente invención comprende al menos dos compuestos diferentes de la Fórmula I, descrita en este documento.

- La presente invención también se refiere a nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, y a una composición farmacéutica y/o nutracéutica que
- 5 comprende dichas nanopartículas silíceas, para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica. Así, a efectos de la presente invención, se define el término nutracéutico como un compuesto que se ingiere de forma periódica como alimento o como complemento alimentario y que sirve para tratamiento y/o prevención de dicha condición médica. Dicha condición médica es una enfermedad, un daño, una
- 10 discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento. Así, la actividad farmacéutica del compuesto sirve para tratar y/o prevenir una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento. Preferiblemente dicha condición médica es una condición médica que se relaciona con un desequilibrio en la producción de neurotransmisores (como,
- 15 por ejemplo, la serotonina) y/o con una estructura (y función) de proteína anormal. Una lista no exhaustiva de ejemplos de dichas condiciones comprende: enfermedades mentales o del sistema nervioso como epilepsia, dependencia de drogas, síndrome de abstinencia de drogas, trastornos cognitivos, trastornos alimenticios (como, por ejemplo, anorexia, bulimia) autismo, trastornos de ansiedad,
- 20 trastorno por déficit de atención con hiperactividad, amnesia, trastornos del sueño (como, por ejemplo, insomnio, narcolepsia), trastornos neuropsiquiátricos (como, por ejemplo, esquizofrenia, síndrome de Tourette, trastorno bipolar, depresión, alucinación, trastorno obsesivo-compulsivo), hipocondría, manías, dolor, paranoia, fobias, psicosis, enfermedades neurodegenerativas (como, por ejemplo, la
- 25 enfermedad de Alzheimer, Huntington o Parkinson), estrés (como, por ejemplo, trastorno por estrés postraumático); síndrome carcinoide, enfermedades metabólicas (como, por ejemplo, enfermedades cardíacas, obesidad, consumo de hidratos de carbón en exceso, uremia); trastornos de crecimiento (como, por ejemplo, deficiencia de la hormona de crecimiento).
- 30 La presente invención también se refiere a un método para la liberación del compuesto con actividad farmacéutica, que comprende tratar las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según lo anteriormente descrito, con un fluido, donde dicho fluido comprende una enzima esterasa o una enzima amidasa. Dicho fluido actúa como medio para liberar el surfactante de los poros de
- 35 las nanopartículas silíceas mediante difusión simple y/o acción capilar, mientras que

dicha enzima rompe el enlace covalente C–O ó C–N del éster o de la amida del surfactante respectivamente, para liberar el compuesto con actividad farmacéutica. Preferiblemente, dicho fluido es un fluido corporal, como el fluido del torrente sanguíneo, o un fluido dentro de un órgano, como por ejemplo un fluido pancreático

5 que comprenda enzimas [20] como la tripsina, que podrían hidrolizar dicho enlace covalente del éster o de la amida que conecta el resto hidrocarbonado con el resto que pertenece al compuesto con actividad farmacéutica. Más preferiblemente, dicho fluido es un fluido corporal.

De manera análoga, la presente invención se refiere a un método para la liberación

10 de las nanopartículas silíceas de un surfactante, que comprende someter las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según la reivindicación 5 de la presente invención, a calcinación empleando una temperatura de al menos 500 °C al vacío. Preferiblemente, la calcinación se realiza a una temperatura de al menos 550 °C al vacío. Opcionalmente, las nanopartículas silíceas

15 con poros que comprenden un surfactante pueden estar sometidas a dispersión en un fluido durante al menos un mes antes de secarlas y someterlas a dicha calcinación.

Las nanopartículas silíceas obtenidas por dicho método están liberadas del surfactante. Preferiblemente, dichas nanopartículas silíceas comprenden menos de

20 5% en peso (5 wt.%) de dicho surfactante, más preferiblemente menos de 1% en peso (1 wt.%) de dicho surfactante, todavía más preferiblemente menos de 0,1% en peso (0,1 wt.%) de dicho surfactante, con respecto al peso total de dichas nanopartículas silíceas una vez sometidas a calcinación. La novedad de las nanopartículas reside en las paredes transversales que van de extremo a extremo de

25 la pared silícea que rodea la vaina. Así, las nanopartículas en forma de vainas esféricas (descritas en bibliografía) o elipsoidales se encuentran divididas internamente por paredes porosas con estructura tipo lamelar que separan el interior de las partículas en diferentes cavidades internas. Las cavidades están separadas por paredes transversales que impiden que las estructuras colapsen.

30 Finalmente la presente invención hace referencia a un método para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección o un comportamiento, en humanos y animales, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un

surfactante según la presente invención. Además, la presente invención hace referencia a un método para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección o un comportamiento, en humanos y animales, que comprende la administración al paciente de una cantidad terapéuticamente eficaz de las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante de la presente invención, según lo arriba descrito. A efectos de la presente invención se entiende por “cantidad terapéuticamente eficaz” aquella que revierte una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección o un comportamiento sin mostrar efectos secundarios adversos o, si los produce, éstos son asumibles en base a los criterios definidos por las agencias reguladoras en materia farmacéutica.

La administración de las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante según la presente invención, puede llevarse a cabo por cualquier vía como, por ejemplo: vía enteral (a través del aparato digestivo), vía oral (mediante píldoras, cápsulas, granulados, emulsiones, comprimidos o jarabes), vía rectal (mediante supositorios o enemas), vía tópica (mediante cremas o parches), vía inhalatoria, vía parenteral, vía intravenosa, vía intramuscular o vía subcutánea, en la forma arriba indicada o mediante cualquier forma farmacéuticamente aceptable. Las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante descritos en la presente invención, también tienen la capacidad de ser administrados de forma oral, intraperitoneal, intravenosa, subcutánea o tópica, careciendo de efectos secundarios aparentes a dosis nutracéuticas o farmacéuticas.

EJEMPLOS

El aminoácido L-triptófano se eligió como un modelo de compuesto con actividad farmacéutica. L-Triptófano, como precursor de la serotonina, contribuye al equilibrio mental y tiene efectos positivos en el bienestar, y por lo tanto es imprescindible para el cuerpo humano.

Ejemplo 1: Método para ejemplificar la síntesis de los surfactantes.

La elaboración de un surfactante (agente director de la estructura) se realizó mediante amidación del L-triptófano como modelo de compuesto con actividad farmacéutica, con cloruro de lauroilo, un cloruro de un ácido carboxílico, dando lugar a la amida correspondiente, *N*-lauroil-L-triptófano, mostrada en la **Figura 1**.

El L-triptófano (10,0 mmol) se resuspendió en 12,0 mL de una mezcla de 5,0 mL de agua y 7,0 mL de 1,4-dioxano y se añadió hidróxido de sodio (20,0 mmol) a la disolución. Mientras la disolución se mantuvo a 0 °C, se añadieron simultáneamente hidróxido de sodio (15,0 mmol) disuelto en 2,0 mL de agua, y cloruro de lauroilo (10,0 mmol) gota a gota mezclándose de forma continua durante aproximadamente 10 minutos. Se continuó mezclando a 0 °C durante 2 horas. Entonces, se añadieron a la mezcla agua y ácido clorhídrico (6M) hasta ajustar el pH a 1. La fase acuosa acidificada se extrajo con dietiléter, y las fases orgánicas, una vez combinadas, se lavaron con agua. El disolvente se evaporó a vacío para proporcionar el producto crudo.

Ejemplo 2: Métodos para ejemplificar la síntesis de las nanopartículas silíceas con porosidad de tipo meso-macroscópica.

En los siguientes ejemplos, el resto amino o amonio con carga positiva de los agentes co-directores de la estructura, 3-aminopropiltrimetoxisilano (3-aminopropyl trimethoxysilane, APS) y cloruro de *N*-trimetoxisililpropil-*N,N,N*-trimetilamonio, (*N*-trimethoxysilylpropyl-*N,N,N*-trimethylammonium chloride, TMAPS) interactúa electrostáticamente con el resto del surfactante (la cabeza) para formar micelas. Posteriormente, la fuente de sílice, el tetraetoxisilano (tetraethoxysilane, TEOS), se condensa alrededor de dichas micelas para formar una malla de sílice inorgánica [21 – 23].

i) Ejemplo de la síntesis de nanopartículas silíceas con APS como co-agente director de la estructura.

El surfactante (1 mmol) se dispersó en agua desionizada para obtener una concentración del 1% en peso (1 wt.%) en agitación a 80 °C durante toda la noche. La mezcla se enfrió a 60 °C antes de añadir APS (1,65 mmol). 5 minutos después se añadió TEOS (11,8 mmol) y el gel de sílice resultante de la disolución se mezcló durante 10 minutos a 60 °C. El gel de la reacción se mantuvo sin agitación a 60 °C durante 1 día y a 100 °C 3 días más. El precipitado se filtró, se lavó con agua y se secó para proporcionar las nanopartículas silíceas.

ii) Ejemplo de la síntesis de las nanopartículas silíceas con TMAPS como co-agente director de la estructura.

El surfactante (1 mmol) se dispersó en agua desionizada para obtener una concentración del 1% en peso (1 wt.%). La mezcla se calentó a 70 °C y se añadió

NaOH (1mmol). A continuación se añadió una mezcla de TMAPS [50% en peso (50 wt.%) en metanol, 1 mmol] y TEOS (15 mmol) y se agitó para obtener un gel con una proporción molar de TEOS/TMAPS/surfactante/H₂O de 15:1:1:2153. Después de 10 minutos, se paró la agitación y la mezcla se envejeció a 70 °C durante 2 días. El
 5 precipitado se filtró, se lavó con agua (100 mL) y se secó durante una noche a temperatura ambiente, para proporcionar las nanopartículas silíceas.

Ejemplo 3: Caracterización de las nanopartículas silíceas con una porosidad del tipo meso-macroscópica.

La estructura periódica de las mallas de sílice inorgánicas se determinó mediante
 10 difracción de rayos X. Los patrones de difracción de rayos X (XRD) se obtuvieron mediante la utilización de un difractómetro Philips X'PERT MPD equipado con radiación del tipo Cu K α . Antes y después de la calcinación, se observaron picos bien resueltos en torno a $2\theta = 1,5$ a 2° . Estos picos corresponden a la reflexión del plano basal d₁₀₀ basado en una celda unidad hexagonal de dos dimensiones de
 15 simetría p6mm que confirma la formación de nanopartículas altamente mesoestructuradas.

Las propiedades texturales de las nanopartículas silíceas mesoporosas calcinadas (es decir, las que no comprenden el surfactante) y no calcinadas (es decir, las que comprenden el surfactante) se obtuvieron mediante isotermas de adsorción-
 20 desorción de N₂ a -196 °C. Las muestras calcinadas se midieron con un instrumento Micromeritics TRISTAR 3000. Previamente, las muestras se desgasificaron a 300 °C. Estas medidas permitieron determinar las áreas de superficie BET (Brunauer-Emmett-Teller), la distribución del tamaño de poro, y los valores del volumen total de poro, que se resumen en la **Tabla 1**. Las áreas de superficie BET se calcularon
 25 aplicando la ecuación de Brunauer-Emmet-Teller (BET). Se asumió una geometría cilíndrica de los poros para el cálculo de la distribución del tamaño de los mesoporos usando el modelo BJH.

Tabla 1. Propiedades texturales de nanopartículas silíceas (NP) mesoporosas obtenidas según los métodos del Ejemplo 2 con un *N*-amido de L-triptófano como un surfactante y APS o TMAPS como un agente co-director de la estructura.

NP	<i>N</i> -amido de L-triptófano	Agente co-director de la estructura	Área de superficie BET (m ² /g)	Diámetro medio de poro (nm)	Volumen medio de poro (cm ³ /g)
MSN-1	capril	APS	395	3,9	0,38
MSN-2	lauroil	APS	255	3,9	0,29
MSN-3	lauroil	TMAPS	543	3,0	0,48
MSN-4	palmitoil	APS	154	4,4	0,15
MSN-5	palmitoil	TMAPS	291	3,0	0,30
MSN-6	estearoil	APS	347	3,7	0,44
MSN-7	oleoil	APS	367	3,9	0,39

- 5 Las curvas de adsorción-desorción de N₂ se encuentran en el grupo de isothermas de tipo IV, según la clasificación de la IUPAC, típicas de los sólidos mesoporosos. La pendiente detectada en la rama de adsorción alrededor de $P/P_0 = 0,5$ que corresponde a la condensación capilar de nitrógeno en poros uniformes, aporta evidencia para la formación de materiales sólidos mesoestructurados. Esta
- 10 conclusión se apoya en la estrecha distribución del tamaño de poro detectado en estos materiales. El área superficial BET y el volumen de poro aumentan a medida que disminuye el resto hidrocarbonado, mientras que el diámetro de los poros disminuye con el mismo factor. En cuanto a los agentes codirectores de la estructura, el empleo de TMAPS en vez de APS incrementa el volumen de los poros
- 15 y la superficie BET, y disminuye el diámetro de los poros.

Las imágenes de microscopia electrónica de transmisión (TEM) se obtuvieron con un microscopio PHILIPS TECHNAI 20 a 200 kV. Las muestras se pulverizaron, se dispersaron en acetona, y se depositaron en una rejilla de cobre cubierta en carbón. En la **Figura 2**, las imágenes de TEM revelan que estos materiales tienen

20 principalmente forma esférica, con un rango de diámetros exteriores de 100 a 600 nm. La **Figura 2** también muestra las imágenes de TEM obtenidas para los materiales sintetizados utilizando diferentes combinaciones de un surfactante (*N*-amido de L-triptófano) como agente director de estructura y un co-agente director de estructura. Se pueden observar las estructuras mesoporosas obtenidas con estos

25 materiales, donde las nanopartículas esféricas se encuentran divididas internamente

por paredes porosas tanto vermiformes como con estructura tipo lamelar, que separan el interior de las partículas en diferentes cavidades.

Cuando se utiliza APS como un agente codirector de la estructura, se induce la formación de sílice del tipo “vaina hueca” (hollow-shell). El mecanismo de formación se puede explicar como una consecuencia de un proceso de emulsificación de tipo orgánico en agua (oil-in-water) que se forma espontáneamente. En el medio de reacción, el surfactante hidrofóbico, agrupado en forma de micelas, y el agua forman una interfaz, alrededor de la cual condensan las especies síliceas.

Los espectros de RMN de ^{13}C CP-MAS en estado sólido obtenidos para las NPs no-calcinadas (es decir, que comprenden el surfactante y el agente codirector de la estructura) muestran un desplazamiento químico de bajo apantallamiento de aproximadamente 171 ppm que corresponde a los carbonos cuaternarios en los grupos carbonilos de la amida sintetizada, y constituye la evidencia de que el surfactante actúa como una plantilla para la preparación de nanopartículas mesoestructuradas bien ordenadas. Los espectros también muestran diferentes picos en el desplazamiento químico de mayor apantallamiento en un intervalo de 5 a 10 ppm que corresponden a los carbonos alifáticos del resto hidrocarbonado del surfactante.

Así, se obtuvo una sílice meso-estructurada y bien ordenada con elevadas áreas superficiales y volumen de poro, a partir de una nueva plantilla. Además, esta plantilla está constituida por un modelo de fármaco modificado (L-triptófano) que puede permanecer en el interior de las cavidades de la sílice porosa.

Ejemplo 4: Ensayo de liberación del compuesto con actividad farmacéutica *in vitro*.

Se investigó el uso de las nanopartículas síliceas como vehículo de administración de fármacos. Para ello, se realizaron experimentos de liberación del surfactante del Ejemplo 1, de los poros de las nanopartículas síliceas mesoporosas de la invención.

Se llevaron a cabo ensayos *in vitro* de liberación de compuestos con actividad farmacéutica, usando bolsas de diálisis esterilizadas con un límite de peso molecular de 10.000 Da del dializador. Las muestras de las nanopartículas síliceas con una porosidad del tipo meso-macroscópica que comprenden un surfactante dentro de dichos poros (0,1 g), se dispersaron en medios de liberación (2 mL), y a continuación las disoluciones se colocaron en bolsas de diálisis pre-tratadas. Se empleó PBS

(phosphate-buffered saline, tampón fosfato salino) a pH 7,4 y una disolución acuosa de NaHCO_3 0,1 M de pH 8,0 para simular los fluidos corporales (simulated body fluids, SBF). Las bolsas de diálisis, una vez selladas, se colocaron en matraces y se añadió el medio de liberación (100 mL). Estos matraces convenientemente tapados se agitaron a una velocidad de 100 rpm a 37 °C. A determinados intervalos de tiempo, se extrajeron muestras de 1 mL de los medios de liberación para medir la concentración del surfactante liberado mediante la técnica de absorción UV-vis. Una vez medida, las muestras se devolvieron a los medios de liberación correspondientes en cada matraz. La concentración del surfactante de Ejemplo 1 (*N*-lauroil-L-triptófano) cargado en las nanopartículas silíceas mesoporosas MSN-2 y MSN-3 respectivamente preparadas según de Ejemplo 2 i) (APS) y 2 ii) (TMAPS) se representó frente al tiempo de liberación, a pH 7,4 y pH 8,0, tal y como se muestra en la Figura 3. Figura 3 también muestra la concentración de *N*-palmitoil-L-triptófano cargado en las nanopartículas silíceas mesoporosas MSN-4 y MSN-5 respectivamente preparadas según de Ejemplo 2 i) (APS) y 2 ii) (TMAPS) frente al tiempo de liberación, a pH 8,0.

La liberación del surfactante se produce de una forma continuada y progresiva a lo largo del tiempo, y dependiendo de la longitud de la cadena del ácido graso correspondiente, y del pH utilizado, el tiempo de liberación se extiende desde 1 hasta 5 meses. En ningún caso se aprecia la típica liberación inmediata del fármaco que se produce cuando éste se encuentra en la superficie externa de los materiales silíceos. A pH 8,0 la liberación es más rápida que a pH 7,4. Además, cuantos más átomos de carbono comprende la cadena alifática del resto hidrocarbonado del surfactante, más lentamente se libera dicho surfactante. Estos resultados indican que es posible alargar o reducir el tiempo de liberación de los fármacos, mejorando el control de su administración.

Estos vehículos de fármacos tienen importantes ventajas sobre el estado de la técnica, porque la plantilla que dirige la mesoestructura de las nanopartículas silíceas, y por lo tanto llena completamente la estructura porosa de dichas nanopartículas, es a la vez el principio activo farmacológico o un precursor del mismo, que será liberado en el cuerpo durante varias semanas.

REFERENCIAS

1. T. Kresge, M.E. Leonowicz, W.J. Roth, J.C. Vartuli, J.S. Beck; *Nature* **1992**, 359, 710 – 712.
2. D. Zhao, Q. Huo, J. Feng, B. F. Chmelka, G. D. Stucky; *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, 120, 6024 – 6036.
3. J. Y. Ying, C. P. Mehnert, M. S. Wong; *Angew. Chem., Int. Ed.* **1999**, 38, 56 – 77.
4. J. Kreuter; in *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*; Marcel Dekker: New York, **1994**; pp. 165.
5. US2010008990.
6. US2002197206.
7. M. Vallet-Regi, F. Balas, D. Arcos; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 7548 – 7558.
8. C.-H. Lee, L.-W. Lo, C.-Y. Mou, C.-S. Yang; *Adv. Funct. Mater.* **2008**, 18, 3283 – 3292.
9. M. Liong, S. Angelos, E. Choi, K. Patel, J.F. Stoddart, J.I. Zink; *J. Mater. Chem.*; **2009**, 19, 6251 – 6257.
10. S. Angelos, E. Choi, F. Vogtle, L. DeCola, J. I. Zink; *J. Phys. Chem. C* **2007**, 111, 6589 – 6592.
11. S. Saha, K.C.F. Leung, T.D. Nguyen, J.F. Stoddart, J.I. Zink; *Adv. Funct. Mater.* **2007**, 17, 685 – 693.
12. J. Zhang, D. Desai, J.M. Rosenholm; *Adv. Funct. Mater.* **2014**, 24, 2352 – 2360.
13. J. Lu, E. Choi, F. Tamanoi, J.I. Zink; *Small* **2008**, 4, 421 – 426
14. T.D. Nguyen, K.C.F. Leung, M. Liong, C.D. Pentecost, J.F. Stoddart, J.I. Zink; *Org. Lett.* **2006**, 8, 3363 – 3366.
15. C. Park, K. Oh, S.C. Lee, C. Kim; *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, 46, 1455 – 1457.
16. Q. Yang, S. Wang, P. Fan, L. Wang, Y. Di, K. Lin, F.-S. Xiao; *Chem. Mater.* **2005**, 17, 5999 – 6003.
17. R. Casasus, M.D. Marcos, R. Martinez-Manez, J.V. Ros-Lis, J. Soto, L.A. Villaescusa, P. Amoros, D. Beltran, C. Guillem, J. Latorre; *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 8612 – 8616.
18. S. Brunauer, P.H. Emmett, E., Teller, *J. Am. Chem. Soc.* **1938**, 60, 309.
19. E.P. Barrett, L.G. Joyner, P.P. Halenda, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, 73, 373.
20. J.A. Saez, B. Escuder, J.F. Miravet; *Tetrahedron* **2010**, 66, 2614 – 2618.
21. S. Che, Z. Liu, T. Ohsuna, K. Sakamoto, O. Terasaki, T. Tatsumi; *Nature* **2004**, 429, 281 – 284.
22. H. Qiu, Y. Inoue, S. Che; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, 48, 3069 – 3072.
23. A.E. Garcia-Bennett, N. Kupferschmidt, Y. Sakamoto, S. Che, O. Terasaki; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, 44, 5317 – 5322.

REIVINDICACIONES

1. Método para la preparación de nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, donde dicho surfactante comprende un resto éster o amida que, al hidrolizarse, libera
- 5 i) un compuesto con actividad farmacéutica, o una sal del mismo, y
 ii) un compuesto que comprende un resto carboxilo, un resto hidroximetilo o un resto aminometilo unido a un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 7 y 23 átomos de carbono, o una sal del mismo,
- 10 donde dicho método comprende mezclar
 a) dicho surfactante; y
 b) al menos un compuesto de la fórmula (B1) o (B2)
- $$(R^1O)_{(3-g)}(OH)_gSi-(CH_2)_h-N(R^2)_{(2-j)}H_j \quad (B1)$$
- $$[(R^1O)_{(3-g)}(OH)_gSi-(CH_2)_h-N(R^2)_{(3-k)}H_k]^+ [X]^- \quad (B2)$$
- 15 donde
 g es un número entero entre 0 y 3;
 h es un número entero entre 1 y 8;
 j es un número entero entre 0 y 2;
 k es un número entero entre 0 y 3;
 R¹ es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando g es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R¹ puede ser igual o diferente;
 R² es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cuando j es el número entero 0, o cuando k es un número entero elegido de 0 ó 1, cada R² puede ser igual o diferente;
- 20 X es F, Cl, Br o I; y
- c) al menos un compuesto de la fórmula (C)
- $$Si(OR^3)_4 \quad (C)$$
- 30 donde
 R³ es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono, con la condición de que cada R³ puede ser igual o diferente.

2. El método según la reivindicación 1, donde el surfactante se sintetiza por esterificación o amidación del compuesto con actividad farmacéutica por un compuesto de la fórmula (G1), (G2) o (G3)



donde

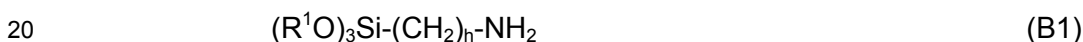
R^4 es un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de entre 7 y 23 átomos de carbono;

n es un número entero elegido de 1 ó 2; y

R^5 es un resto hidrocarbonado que comprende entre 1 y 8 átomos de carbono.

3. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, donde el compuesto con actividad farmacéutica comprende al menos un resto ionizable o iónico y un resto hidroxilo, amino y/o carboxilo.

4. El método según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, donde el compuesto de la fórmula B1 es



y el compuesto de la fórmula B2 es



donde h es un número entero entre 2 y 6; R^1 es un resto metilo, etilo, propilo o butilo; R^2 es un resto metilo, etilo, propilo o butilo; y X es Cl o Br y donde cada resto R^1 es igual y cada resto R^2 es igual.

5. Nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, obtenibles por el método de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 4.

6. Nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según la reivindicación 5, para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección, o un comportamiento.

7. Composición farmacéutica y/o nutracéutica que comprende las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, y al menos un excipiente.
- 5 8. Composición farmacéutica y/o nutracéutica, según la reivindicación 7, para el tratamiento y/o la prevención de una condición médica elegida de una enfermedad, un daño, una discapacidad, un trastorno, un síndrome, una infección o un comportamiento.
- 10 9. Proceso para la preparación de una composición farmacéutica y/o nutracéutica, según cualquiera de las reivindicaciones 7 o 8, que comprende mezclar
- a) nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante, según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6; y
- 15 b) al menos un excipiente.
10. Método para la liberación del compuesto con actividad farmacéutica que comprende tratar las nanopartículas silíceas con poros que comprenden un surfactante según cualquiera de las reivindicaciones 5 o 6, con un fluido,
- 20 donde dicho fluido comprende una enzima esterasa o una enzima amidasa.

Figura 1

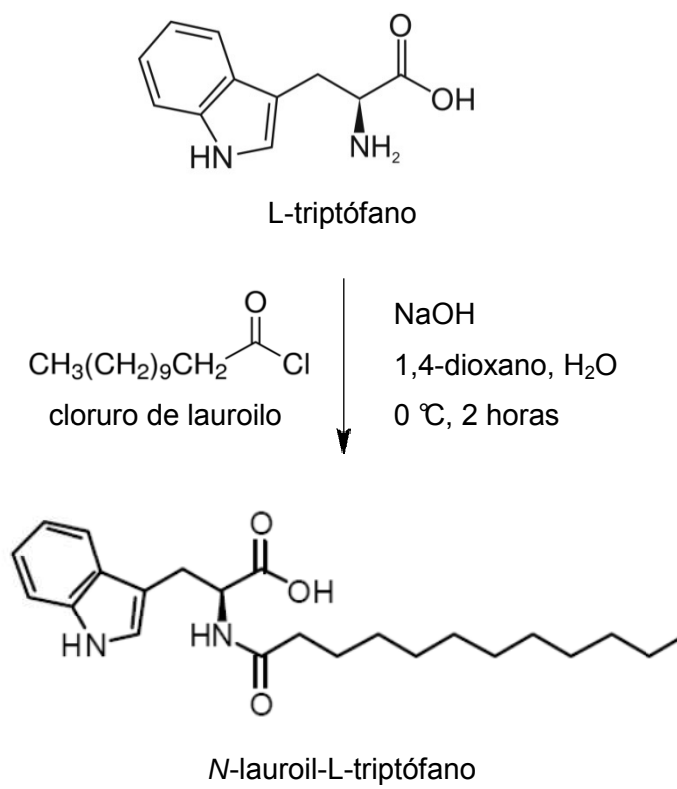


Figura 2

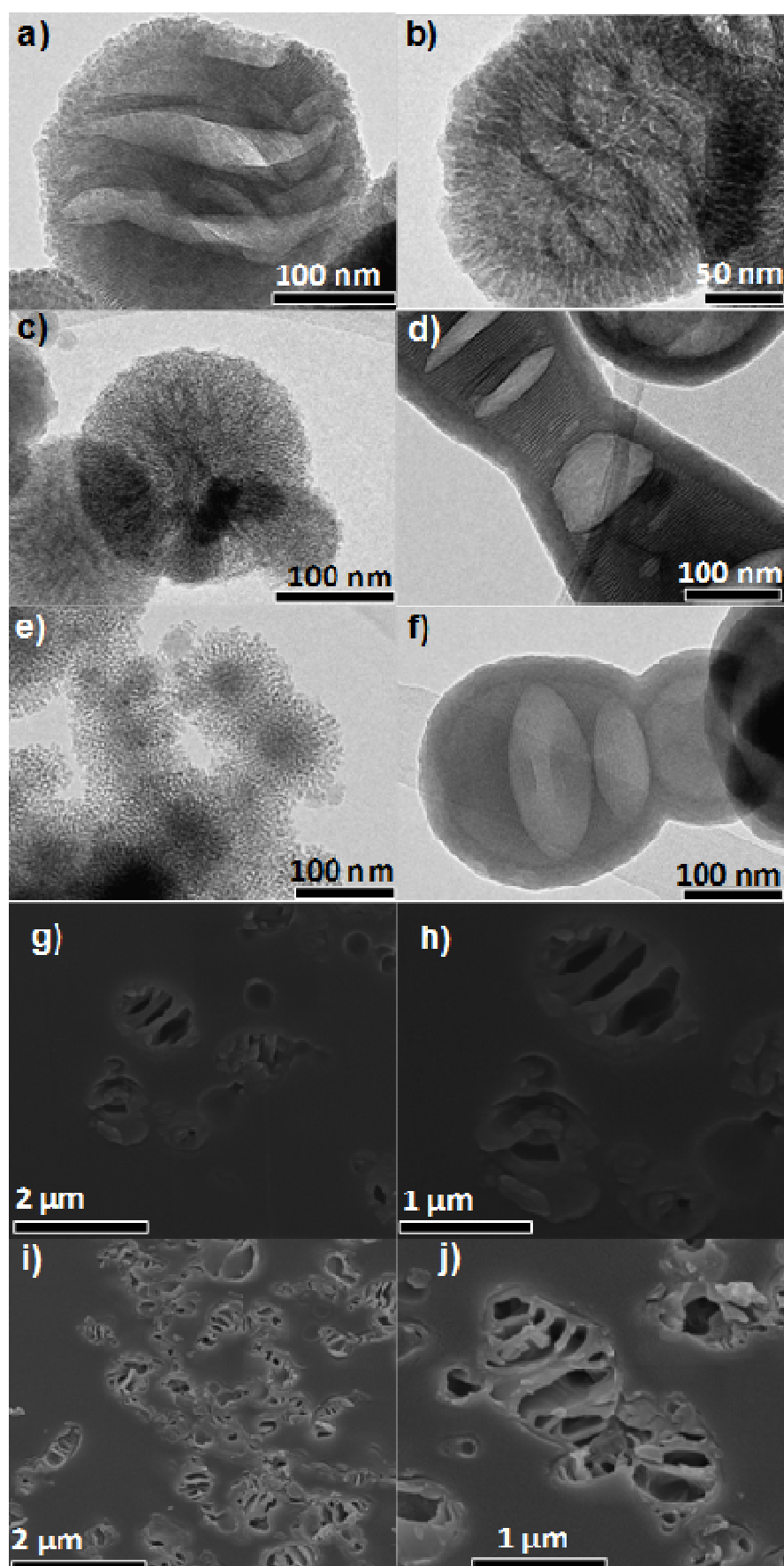
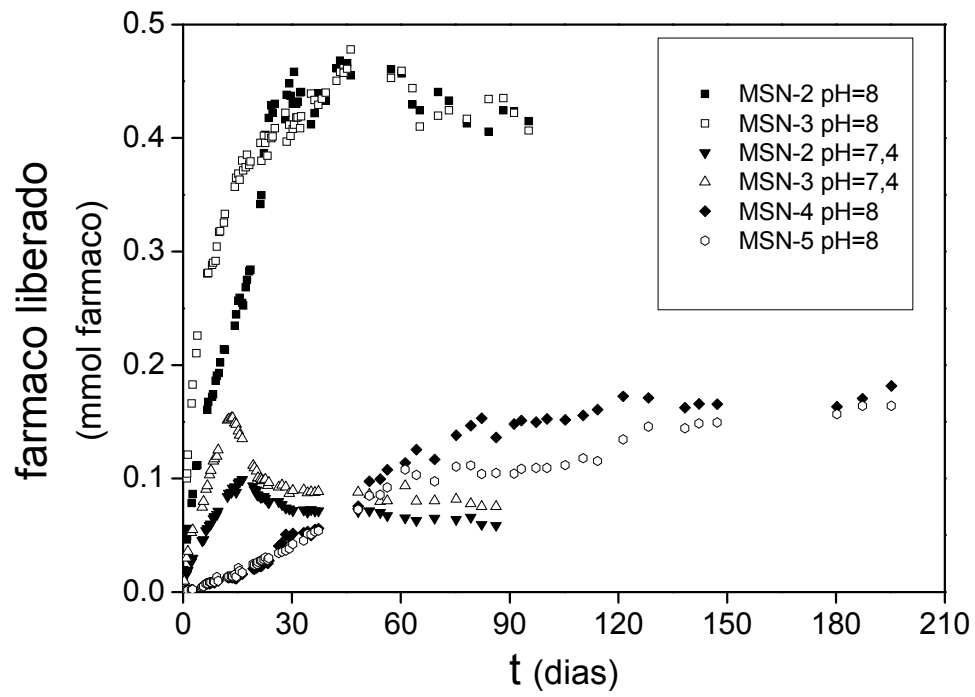


Figura 3





- ②① N.º solicitud: 201530132
②② Fecha de presentación de la solicitud: 03.02.2015
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	I. CANDEL et al., "Amidase-responsive controlled release of antitumoral drug into intracellular media using gluconamide-capped mesoporous silica nanoparticles", Nanoscale, 2012, vol. 4, páginas 7237-7245.	1-10
A	F. CHI et al., "Size-tunable and functional core-shell structured silica nanoparticles for drug release", Journal Physical Chemistry C, 2010, vol. 114, páginas 2519-2523.	1-10
A	A. AGOSTINI et al., "Dual enzyme-triggered controlled release on capped nanometric silica mesoporous supports", ChemistryOpen, 2012, vol. 1, nº 1, páginas 17-20.	1-10
A	CH-H. TSAI et al., "Surfactant-assisted controlled release of hydrophobic drugs using anionic surfactant templated mesoporous silica nanoparticles", Biomaterials, 2011, vol. 32, páginas 6234-6244.	1-10
A	M. S. KIM et al., "Selectively functionalized mesoporous silica particles with the PEGylated outer surface and the doxorubicin-grafted inner surface: Improvement of loading content and solubility", Microporous and Mesoporous Materials, 2013, vol. 172, páginas 118-124.	1-10

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
30.10.2015

Examinador
E. Dávila Muro

Página
1/5

CLASIFICACIÓN OBJETO DE LA SOLICITUD

C01B33/18 (2006.01)

B82Y30/00 (2011.01)

B82Y5/00 (2011.01)

C07F7/02 (2006.01)

A61K9/50 (2006.01)

A61K47/48 (2006.01)

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

B82B, B82Y, C01B, C07F, A61K

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

INVENES, EPODOC, WPI, BD-TXT, XPESP, NLP, BIOSIS, MEDLINE, CAPLUS

Fecha de Realización de la Opinión Escrita: 30.10.2015

Declaración

Novedad (Art. 6.1 LP 11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	NO
Actividad inventiva (Art. 8.1 LP11/1986)	Reivindicaciones 1-10	SI
	Reivindicaciones	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	I. CANDEL et al., Nanoscale, 2012, vol. 4, páginas 7237-7245	2012
D02	F. CHI et al., Journal Physical Chemistry C, 2010, vol. 114, páginas 2519-2523	2010
D03	A. AGOSTINI et al., ChemistryOpen, 2012, vol. 1, nº 1, páginas 17-20	2012
D04	CH-H. TSAI et al., Biomaterials, 2011, vol. 32, páginas 6234-6244	2011
D05	M. S. KIM et al., Microporous and Mesoporous Materials, 2013, vol. 172, páginas 118-124	2013

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

El objeto de la invención es un método para la preparación de nanopartículas silíceas porosas (MSNs) utilizando un surfactante con actividad farmacológica inherente. Dicho surfactante contiene un resto éster o amida que al hidrolizarse libera un compuesto farmacológicamente activo y un compuesto con un resto carboxilo, hidroximetilo o aminometilo unido a un resto hidrocarbonado que comprende una cadena alifática de 7-23 átomos de carbono. La invención también se refiere a las nanopartículas silíceas porosas obtenidas por dicho método, a la composición farmacéutica y/o nutracéutica que las contiene así como su preparación y, por último, al método de liberación de un compuesto farmacológicamente activo utilizando dichas nanopartículas por tratamiento de las mismas con una enzima esterasa o amidasa.

El documento D01 divulga un método de preparación de nanopartículas silíceas mesoporosas con aplicación como sistema de transporte y liberación controlada de fármacos antitumorales activado por una enzima amidasa. Se trata de nanopartículas mesoporosas con estructura MCM-41 obtenidas a partir del precursor inorgánico tetraetilortosilicato y el surfactante bromuro de hexadeciltrimetilamonio y cuya superficie externa se funcionaliza con N-(3-trietoxisililpropil) gluconamida formando un material híbrido S1. En el interior de las nanopartículas se introduce el fármaco camptotecina y un colorante para controlar la difusión del mismo. La presencia del grupo amida hidrolizable por acción de una amidasa permite la reducción de las moléculas situadas en el entorno de los poros de las nanopartículas S1-CPT de forma que se consigue la salida del fármaco contenido en el interior de las mismas de manera controlada.

El documento D02 divulga la preparación de nanopartículas silíceas porosas con estructura nucleo-corteza utilizando para ello un surfactante no iónico copolímero Pluronic F127 y el precursor inorgánico tetraetilortosilicato junto con 1,3,5-trimetilbenceno y un ácido graso (ácido octanoico, hexanoico, decanoico o dodecanoico) como agentes funcionales y de aumento de volumen lo que permite ajustar la capacidad de carga de las nanopartículas. Estas nanopartículas se utilizan como sistemas de liberación controlada de fármacos como papaverina.

El documento D03 es similar al documento D01 y se refiere a la preparación de nanopartículas silíceas mesoporosas MCM-41 a partir de tetraetilortosilicato y el surfactante bromuro de hexadeciltrimetilamonio que se funcionalizan en la superficie con estructuras trialcóxisilano que contienen enlaces amida y urea hidrolizables por la acción de enzimas amidasa y ureasa. Las nanopartículas así preparadas se utilizan como sistemas de liberación controlada y modulable de fármacos como camptotecina.

El documento D04 divulga un procedimiento de obtención de nanopartículas silíceas mesoporosas que tienen aplicación como sistemas de liberación controlada intracelular de fármacos hidrófobos, en particular resveratrol. Las nanopartículas silíceas se sintetizan utilizando el surfactante aniónico undec-1-en-11-il-tetra(etilenglicol)fosfato monoéster como agente director de estructura en conjunción con aminopropildimetoxisilano como precursor inorgánico.

El documento D05 divulga la preparación de nanopartículas mesoporosas silíceas funcionalizadas selectivamente con un resto polietilenglicol injertado en la superficie exterior y el fármaco doxorubicina unido en la superficie interna de los mesoporos. Las nanopartículas se preparan mediante co-condensación de trietoxisilano como precursor inorgánico y bromuro de cetiltrimetilamonio como surfactante en presencia de un organotrietoxisilano que contiene un resto uretano hidrolizable térmicamente y que actúa también como surfactante por su naturaleza anfífila. La reacción del grupo metoxiuretano con hidracina permite la unión covalente de la doxorubicina en el interior de los poros a través de un enlace hidrazona que se puede liberar en función del pH, lo que permite utilizar estas nanopartículas como sistemas de liberación controlada de fármacos.

A diferencia de los procedimientos divulgados en D01-D05, en el procedimiento reivindicado en la solicitud el surfactante empleado para la formación de las nanopartículas lleva incorporado el fármaco unido covalentemente a través de una estructura que comprende un enlace éster o amida, lo que permite su liberación posterior por acción de la enzima correspondiente. Los productos resultantes de ambos procedimientos son también, como consecuencia de ello, diferentes.

En consecuencia, los documentos citados muestran sólo el estado de la técnica del campo al que pertenece la investigación. Ninguno de ellos, solo o en combinación con los otros, divulga ni contiene sugerencia alguna que pudiera dirigir al experto en la materia hacia un procedimiento como el de la invención para la preparación de nanopartículas silíceas porosas utilizando un surfactante con actividad farmacológica inherente el cual comprende un resto éster o amida que al hidrolizarse por acción de una enzima libera el fármaco (reivindicación independiente 1), y tampoco hacia las nanopartículas obtenidas por el procedimiento (reivindicación 5), las composiciones que las comprenden y su preparación (reivindicaciones independientes 7 y 9) o el método de liberación del compuesto con actividad farmacéutica (reivindicación independiente 10).

Por lo tanto, el objeto de la invención recogido en las reivindicaciones 1-10 se considera nuevo y con actividad inventiva según los artículos 6.1y 8.1 LP/1986.