

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 992 723**

21 Número de solicitud: 202330499

51 Int. Cl.:

A61K 49/00 (2006.01)

A61K 49/18 (2006.01)

12

SOLICITUD DE PATENTE

A1

22 Fecha de presentación:

14.06.2023

43 Fecha de publicación de la solicitud:

17.12.2024

71 Solicitantes:

UNIVERSIDAD EUROPEA DE MADRID (100.0%)

C/ Tajo, s/n

28670 Villaviciosa de Odón (Madrid) ES

72 Inventor/es:

CASTILLO CALVENTE, Claudia;

GILSANZ MUÑOZ, María Fuencisla y

GALLACH PÉREZ, Darío

74 Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

54 Título: **MÉTODO DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE SILICIO POROSO CON FOTOLUMINISCENCIA DE LARGA DURACIÓN**

57 Resumen:

La presente invención se refiere a un método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso, las cuales presentan una fotoluminiscencia de larga duración. La presente invención proporciona un método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia caracterizado porque comprende las siguientes etapas: i) proveer de láminas de silicio poroso y realizar un tratamiento térmico a 250-350°C durante 4-6 minutos, y ii) raspar las láminas obtenidas de la etapa i) y sonicar las láminas disueltas en agua desionizada. El método además puede comprender otra etapa adicional en la que las nanopartículas se funcionalizan. Este método hace que las nanopartículas obtenidas sean biocompatibles y puedan ser empleadas en aplicaciones in-vivo o in-vitro como marcadores biológicos selectivos y nanodispositivos de liberación controlada de fármacos de manera sistémica o en células diana.

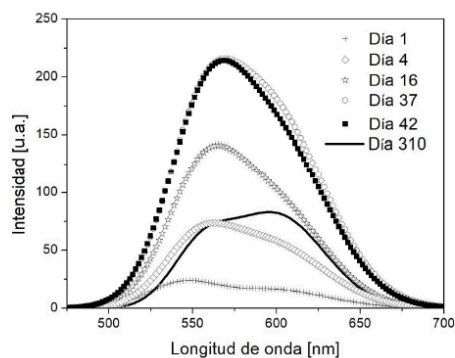


Fig. 1

**MÉTODO DE SÍNTESIS DE NANOPARTÍCULAS DE SILICIO POROSO CON
FOTOLUMINISCENCIA DE LARGA DURACIÓN**

CAMPO DE LA INVENCION

5

La presente invención pertenece al campo técnico de materiales fotoluminiscentes y, más específicamente, a un método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia de larga duración.

10 **ANTECEDENTES DE LA INVENCION**

Las nanopartículas están tomando cada vez más importancia en el ámbito de la biomedicina y la biotecnología debido a su reducido tamaño, multifuncionalidad, posibilidad de adaptación de su superficie y biocompatibilidad. Debido a estas características, dentro de estos sectores se aplican principalmente como marcadores biológicos fluorescentes o como medios óptimos para la liberación controlada de fármacos, ingeniería de tejidos, tratamientos contra el cáncer, entre otras aplicaciones [1].

Entre la amplia variedad de nanopartículas que ya se aplican o se están investigando en la actualidad, las nanopartículas luminiscentes de silicio poroso (LPSiNPs) son de las que mayor potencial de desarrollo tienen a corto, medio y largo plazo, debido principalmente a sus características fisicoquímicas y estructurales [2]:

- Debido a su porosidad, poseen una elevada relación superficie-volumen, lo que las convierte en un material idóneo para almacenar medicamentos en su estructura y emplearlas en sistemas de liberación controlada de fármacos.
- El método de síntesis a partir de la anodización de obleas monocristalinas de silicio provoca la formación de puntos cuánticos de silicio (quantum dots, QDs) que exhiben confinamiento cuántico, lo que provoca que estas nanopartículas muestren una intensa fotoluminiscencia en el espectro visible a temperatura ambiente cuando se iluminan con luz ultravioleta. Esta emisión de luz visible las hace óptimas para su uso como marcador biológico tanto en aplicaciones *in-vivo* como *in-vitro*.
- Debido a la elevada reactividad de la superficie del silicio poroso, las nanopartículas expuestas a un entorno oxidante forman una matriz de subóxidos de silicio (SiO_x , $x \cong 2$) que albergan los puntos cuánticos de silicio en su interior. Este material resulta ser perfectamente biocompatible [3].

- El silicio poroso es un material biodegradable, ya que se degrada en el organismo formando ácido ortosilícico, que se elimina a través de la orina.
- El proceso de síntesis de LPSiNPs mediante la anodización electroquímica de obleas de silicio monocristalino es sencillo, económico y muy rápido.

5

Existen en el estado del arte algunos ejemplos del uso de estas LPSiNPs.

US20110300222A1 describe nanopartículas luminiscentes de silicio poroso (LPSiNPs) que pueden transportar una carga útil de un fármaco y cuya fotoluminiscencia intrínseca del infrarrojo cercano (NIR) permite monitorear tanto la acumulación como la degradación *in-vivo*. Sin embargo, dicha fotoluminiscencia de las nanopartículas dura sólo 8 horas y las nanopartículas se autodestruyen en componentes que pueden ser fácilmente excretados o eliminados en un período de tiempo relativamente corto.

15 Todo esto es debido a que el silicio poroso es un material muy inestable y se degrada con mucha facilidad. Durante el proceso de síntesis del silicio poroso, toda la superficie de la lámina queda terminada en enlaces extremadamente reactivos de silicio-hidrógeno (Si-H), produciéndose la oxidación de este material desde el momento en el que se exponen a una atmósfera oxidante.

20

Por un lado, si la oxidación no es óptima, aparecerán enlaces colgantes (*dangling bonds*) que provocan la recombinación de los electrones provenientes de excitones dentro del material, reduciendo drásticamente la emisión de luz (*quenching*).

25 Por otro lado, si la oxidación de la lámina es excesiva, los puntos cuánticos pueden llegar a desaparecer, perdiéndose el efecto del confinamiento cuántico (lo que supone perder la fotoluminiscencia a temperatura ambiente). Este problema es aún mayor cuando se quieren formar nanopartículas, ya que las láminas de silicio poroso se deben deshacer en pequeñas partículas haciendo que la superficie expuesta al ambiente sea mucho mayor, lo que hace que se degraden aún con mayor rapidez.

30

Preservar la fotoluminiscencia de las LPSiNPs ha sido objeto de estudio durante las últimas décadas, ya que abre las puertas a la implantación eficaz de este material en diferentes aplicaciones en biomedicina y biotecnología donde es interesante disponer de fotoluminiscencia, especialmente en el caso de los marcadores biológicos *in-vivo* e *in-vitro*.

Se pueden encontrar en el estado del arte documentos que describen diferentes métodos para estabilizar las LPSiNPs para preservar su fotoluminiscencia.

En el artículo de Park et al. [4], las LPSiNPs se emplearon para la liberación controlada de fármacos *in-vivo*. En este caso, la superficie de las nanopartículas se estabilizó en agua desionizada durante dos semanas. No hay un reporte de la evolución de la luminiscencia, pero sí describe que la monitorización de las nanopartículas duró 4 semanas, tiempo durante el cual se fueron degradando en ácido ortosilícico.

El artículo de La Ferrara et al. [5] describe la estabilización de nanopartículas de silicio poroso para transportar ácido ascórbico. La estabilización se realiza con agua desionizada siguiendo la metodología del artículo de Park et al. [4]. En dicho artículo se muestra un estudio de la evolución de la fotoluminiscencia en función del tiempo, concluyendo que se estabiliza a partir del decimoquinto día.

WO2011086210A1 describe la formación de partículas de silicio poroso con material magnético en su interior. Aunque la capacidad de responder magnéticamente resulta interesante combinada con la fotoluminiscencia del silicio poroso, la fotoluminiscencia se mantiene tan sólo durante dos días.

En el estudio divulgado por Gallach et al. [6] se funcionalizaron nanopartículas de silicio poroso mediante moléculas de polietilenglicol 600 (PEG-600) y 3-aminopropiltrietoxisilano (APTS) ambas en disoluciones de tolueno. En ambos casos se observó un decaimiento de la luminiscencia con el tiempo. Específicamente, se reportó una caída del 20% de la luminiscencia a los 11 días en el caso del PEG y del 85% en el caso del APTS.

US7371666B2 describe un método para la síntesis de nanopartículas de silicio poroso. El método implica hacer reaccionar un precursor de silicio en presencia de un gas (hidrogeno, helio, argón o nitrógeno) mediante el calor aportado por un láser de CO₂ para producir nanopartículas de silicio y realizar posteriormente un ataque electroquímico con una solución de ácido fluorhídrico y ácido nítrico para producir nanopartículas de silicio fotoluminiscentes.

Esta patente también detalla métodos para estabilizar la fotoluminiscencia de nanopartículas de silicio fotoluminiscentes a través de la oxidación de la superficie. Sin embargo, las gráficas muestran (véase figuras 10 y 11) que la fotoluminiscencia decae con el tiempo (a las 5 horas la intensidad está en valores bajos) con respecto a su señal original.

Por lo tanto, existe la necesidad de un método de obtención de estas nanopartículas de silicio poroso con el que se establezca la luminiscencia del material y se obtenga una luminiscencia de larga duración.

5

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

La presente invención resuelve los problemas existentes en el estado de la técnica mediante un método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso, las cuales presentan una
10 fotoluminiscencia de larga duración.

Como ya se discutió anteriormente, para conseguir una fotoluminiscencia de larga duración es necesario proteger los puntos cuánticos de la matriz del silicio poroso mediante la pasivación de la superficie, de manera que se cumplan dos condiciones: la formación de una
15 capa de óxido protector de SiO_x ($x \cong 2$) y la desaparición de enlaces colgantes en la superficie que puedan actuar como trampas de electrones.

En el método de la presente invención se resuelven estos problemas mediante un método que comprende dos etapas que aseguran la formación de una capa de óxido protector, así
20 como la eliminación de enlaces colgantes.

En un primer aspecto, la presente invención proporciona un método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia caracterizado porque comprende las siguientes etapas:

- 25 i) proveer de láminas de silicio poroso y realizar un tratamiento térmico a 250-350°C durante 4-6 minutos, y
- ii) raspar las láminas obtenidas de la etapa i) y sonicar las láminas disueltas en agua desionizada.

30 En la etapa i) se inicia la formación de un óxido protector. Sin embargo, la formación de esta capa de óxido es incompleta, por lo que en la sustitución de los enlaces Si-H por enlaces Si-O quedan algunos enlaces incompletos (enlaces colgantes o *dangling bonds*), que provocan la disminución inicial de la fotoluminiscencia (también llamado “*quenching*”).

35 En una realización preferida, el tratamiento térmico de la etapa i) se lleva a cabo a 300°C durante 5 minutos.

A continuación, en la etapa ii) tiene lugar un segundo proceso de oxidación que elimina los enlaces colgantes, restituye paulatinamente la fotoluminiscencia y hace que perdure en el tiempo.

5 En una realización preferida, la sonicación de la etapa ii) se realiza durante 15-30 minutos.

El método de síntesis de la presente invención es sencillo, económico, rápido y accesible, por lo que es fácil de implantar a nivel industrial. Además, el método de conservación de las partículas es sencillo, ya que las nanopartículas se disuelven en agua desionizada y se conservan a temperatura ambiente. Este método hace que las nanopartículas obtenidas sean biocompatibles y puedan ser empleadas en aplicaciones *in-vivo* o *in-vitro* como marcador biológico.

En un segundo aspecto de la invención, el método de síntesis de la presente invención comprende además una etapa iii) en la que las nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia obtenidas en la etapa ii) se someten a un proceso de silanización poniendo en contacto las nanopartículas con un silano.

En una realización preferida del segundo aspecto de la invención, el silano es 3-aminopropiltrietoxisilano (APTS).

En un tercer aspecto de la invención, el método de síntesis de la presente invención comprende además una etapa iii) en la que las nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia obtenidas en la etapa ii) se someten a un proceso de pegilación poniendo en contacto las nanopartículas con polietilenglicol (PEG).

En los métodos del segundo y tercer aspecto, se obtienen nanopartículas de silicio poroso funcionalizadas con moléculas orgánicas, como el PEG y el APTS, las cuales no pierden luminiscencia.

En un último aspecto de la invención, las nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia obtenidas mediante los métodos de síntesis anteriormente descritos pueden usarse como marcadores biológicos selectivos y nanodispositivos de liberación controlada de fármacos de manera sistémica o en células diana.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Figura 1. Espectros de emisión de una muestra de nanopartículas luminiscentes de silicio poroso sintetizadas por el método de la presente invención, medidos a tiempo=1 día, 4 días, 16 días, 37 días, 42 días y 310 días.

Figura 2. Fotografías de una muestra de nanopartículas luminiscentes de silicio poroso sintetizadas por el método de la presente invención, realizadas a tiempo=1 día, 4 días, 16 días, 37 días y 42 días donde se observa el aumento y conservación de luminiscencia con el tiempo.

Figura 3. Espectros de emisión de una muestra de nanopartículas luminiscentes de silicio poroso sintetizadas por el método de la presente invención (sin funcionalización) y dos muestras sintetizadas por el método de la presente invención, pero con funcionalización utilizando polietilenglicol (PEG) y 3-aminopropiltriethoxisilano (APTS).

DESCRIPCIÓN DE MODOS DE REALIZACIÓN

Habiendo descrito la presente invención, se ilustra adicionalmente mediante los siguientes ejemplos. El propósito de los ejemplos indicados a continuación sirve para ilustrar la invención, sin por ello limitar el alcance de ésta.

Ejemplo 1. Método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia

Se sintetizaron inicialmente láminas de silicio poroso mediante la anodización electroquímica de obleas de Si tipo p⁺ (dopadas con B), de baja resistividad ($0.01 < \rho < 0.02 \Omega \cdot \text{cm}$), en una solución de ácido fluorhídrico 48%: Etanol (1:2). El proceso electroquímico se realizó a temperatura ambiente, sin utilizar iluminación adicional sobre la lámina de Si. En este proceso electroquímico, se aplicó una densidad de corriente constante de $120 \pm 9 \text{ mA} \cdot \text{cm}^{-2}$ durante 30 ± 2 minutos, dando como resultado láminas de silicio poroso de $22.4 \pm 0.3 \mu\text{m}$ de espesor.

Después de la anodización electroquímica, tuvieron lugar las etapas del método de la presente invención.

La primera etapa fue una primera oxidación, en la que las láminas de silicio poroso se recocieron en aire en un horno de mufla a $300 \pm 50 \text{ }^\circ\text{C}$ durante 5 ± 0.5 minutos. El objetivo de esta pasivación es promover el crecimiento de subóxidos de silicio (SiO_x , con $x \cong 2$), produciendo una capa protectora inicial de óxido. Sin embargo, esta capa no es suficiente

para estabilizar toda la lámina de silicio poroso debido a la oxidación no homogénea. Es por ello por lo que se llevó a cabo una segunda etapa.

5 Después del proceso de recocido, en una segunda etapa, las láminas de silicio poroso de la primera etapa se almacenaron en agua desionizada y se sonicaron en un baño de ultrasonidos durante 20 minutos, produciendo una suspensión coloidal de nanopartículas de silicio poroso.

10 El objetivo de esta segunda etapa es proporcionar una mayor oxidación de las partículas y lograr una capa protectora de óxido que conserve la fotoluminiscencia a lo largo del tiempo reduciendo los enlaces colgantes de la superficie que hayan quedado tras la oxidación en el horno mufla.

15 Las nanopartículas obtenidas se disuelven en agua desionizada y se conservan a temperatura ambiente. En la literatura se reporta que las partículas de silicio poroso se conservan en etanol, pero esta forma de conservarlas es un problema a la hora de emplearlas en el campo de la biomedicina.

20 Por lo tanto, la conservación en agua desionizada supone una ventaja, ya que al contrario que el etanol, no es tóxico para el medio biológico. Por tanto, el producto conservado es biocompatible.

25 La conservación de esta fotoluminiscencia a lo largo del tiempo fue evaluada mediante los espectros de emisión medidos a diferentes tiempos con un espectrofluorímetro. Concretamente, y tal como se observa en la Figura 1, se realizaron medidas al cabo de 1 día, 4 días, 16 días, 37 días, 42 días y 310 días.

30 La figura 1 muestra los espectros de emisión y se observa cómo la luminiscencia alcanza un máximo de intensidad a los 37 y se mantiene estable hasta al menos los 42 días. En la medida realizada a los 310 días se observa una disminución de la intensidad, pero sigue siendo suficiente y es un tiempo superior al reportado en la literatura. Además, es importante señalar que la emisión de las nanopartículas no se desplaza, manteniendo una emisión en el rango entre los 500 nm y los 675 nm que, en conjunto, resulta en una emisión de color amarillo-anaranjado.

35 Adicionalmente, la figura 2 muestra fotografías de las muestras en las que se observa claramente el aumento y conservación de luminiscencia con el tiempo.

Ejemplo 2. Método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia funcionalizadas con 3-aminopropiltriethoxisilano (APTS).

5 Las nanopartículas de silicio poroso sintetizadas por el método de la presente invención descrito en el ejemplo 1 se emplearon como material de partida.

Estas nanopartículas se sometieron a un proceso de silanización poniendo en contacto las nanopartículas con un silano. En este ejemplo se empleó el aminopropiltriethoxisilano (APTS) como silano.

10 Las nanopartículas se depositaron sobre 2 mL de una disolución 1:1 de APTS:agua desionizada, se realizó posteriormente un tratamiento térmico y se sonicaron durante aproximadamente 30 minutos. En torno a 30 horas más tarde, se centrifugaron las muestras de 3 a 5 veces cambiándoles el medio en el que estaban por etanol para limpiarlas. En el
15 último cambio de medio, se colocó agua desionizada en lugar de etanol y se sonicaron durante aproximadamente 45 minutos.

Ejemplo 3. Método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia funcionalizadas con polietilenglicol (PEG)

20 Las nanopartículas de silicio poroso sintetizadas por el método de la presente invención descrito en el ejemplo 1 se emplearon como material de partida.

Estas nanopartículas se sometieron a un proceso de pegilación poniendo en contacto las
25 nanopartículas con un polietilenglicol (PEG).

Las nanopartículas se depositaron sobre 2 mL de una disolución 1:1 de PEG:agua desionizada, se realizó posteriormente un tratamiento térmico y se sonicaron durante aproximadamente 1 hora. Posteriormente se lavó la muestra con agua desionizada dos veces
30 y se eliminó el sobrenadante.

En la figura 3 se muestran los espectros de emisión fotoluminiscente de muestras de nanopartículas de silicio poroso estabilizadas (PS), nanopartículas de silicio poroso estabilizadas y funcionalizadas con polietilenglicol (PEG) y nanopartículas de silicio poroso estabilizadas y funcionalizadas con 3-aminopropiltriethoxisilano (APTS). Se observa que la
35 luminiscencia de las nanopartículas funcionalizadas se encuentra en el mismo rango que la del silicio poroso y que perdura 310 días después de su síntesis. Sin embargo, es interesante

notar que, a diferencia de las funcionalizadas con polietilenglicol, las nanopartículas funcionalizadas con APTS tienen una menor emisión en longitudes de onda próximas al rojo, lo que hace que su apariencia sea más amarilla. En el caso de las nanopartículas funcionalizadas con PEG la contribución de las diferentes longitudes de onda emitidas es muy similar a la de las nanopartículas de silicio poroso sin funcionalizar (rojo anaranjado).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- [1] Salata, O. V. (2004). Applications of nanoparticles in biology and medicine. *Journal of Nanobiotechnology*, 2(1), 3.
- [2] Granitzer, P., & Rumpf, K. (2010). Porous Silicon-A Versatile Host Material. *Materials*, 3(2), 943-998.
- [3] Low, S. P., Voelcker, N. H., Canham, L. T., & Williams, K. A. (2009). The biocompatibility of porous silicon in tissues of the eye. *Biomaterials*, 30(15), 2873-2880.
- [4] Park, J.-H., Gu, L., von Maltzahn, G., Ruoslahti, E., Bhatia, S. N., & Sailor, M. J. (2009). Biodegradable luminescent porous silicon nanoparticles for in vivo applications. *Nature Materials*, 8(4), 331-336.
- [5] La Ferrara, V., Fiorentino, G., Rametta, G., & Di Francia, G. (2012). Luminescence quenching of porous silicon nanoparticles in presence of ascorbic acid. *physica status solidi (a)*, 209(4), 736-740.
- [6] Gallach, D., Recio Sanchez, G., Muñoz Noval, A., Manso Silvan, M., Ceccone, G., Martín Palma, R. J., Martínez Duart, J. M. (2010). Functionality of porous silicon particles: Surface modification for biomedical applications. *Materials Science and Engineering B-Advanced Functional Solid-State Materials*, 169(1-3), 123-127.

REIVINDICACIONES

1. Método de síntesis de nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia caracterizado porque comprende las siguientes etapas:
 - 5 i) proveer de láminas de silicio poroso y realizar un tratamiento térmico a 250-350 °C durante 4-6 minutos, y
 - ii) raspar las láminas obtenidas de la etapa i) y sonicar las láminas disueltas en agua desionizada.
2. Método de síntesis de acuerdo con la reivindicación 1, en donde el tratamiento térmico
10 de la etapa i) se lleva a cabo a 300°C durante 5 minutos.
3. Método de síntesis de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en donde la sonicación de la etapa ii) se realiza durante 15-30 minutos.
4. Método de síntesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde el método comprende además una etapa iii) en la que las nanopartículas de silicio
15 poroso con fotoluminiscencia obtenidas en la etapa ii) se someten a un proceso de silanización poniendo en contacto las nanopartículas con un silano.
5. Método de síntesis de acuerdo con la reivindicación 4, en donde el silano es 3-aminopropiltriethoxisilano.
6. Método de síntesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en donde
20 el método comprende además una etapa iii) en la que las nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia obtenidas en la etapa ii) se someten a un proceso de pegilación poniendo en contacto las nanopartículas con polietilenglicol (PEG).
7. Uso de las nanopartículas de silicio poroso con fotoluminiscencia obtenidas mediante el método de síntesis de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, como
25 marcadores biológicos selectivos y nanodispositivos de liberación controlada de fármacos de manera sistémica o en células diana.

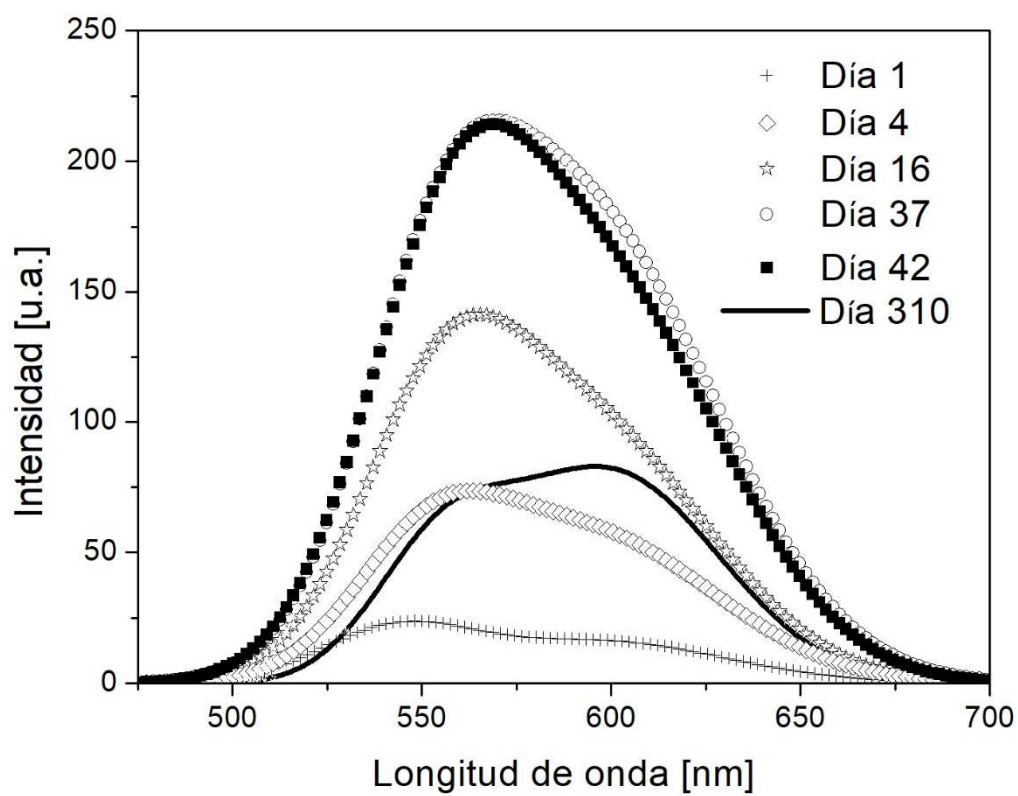


Fig. 1

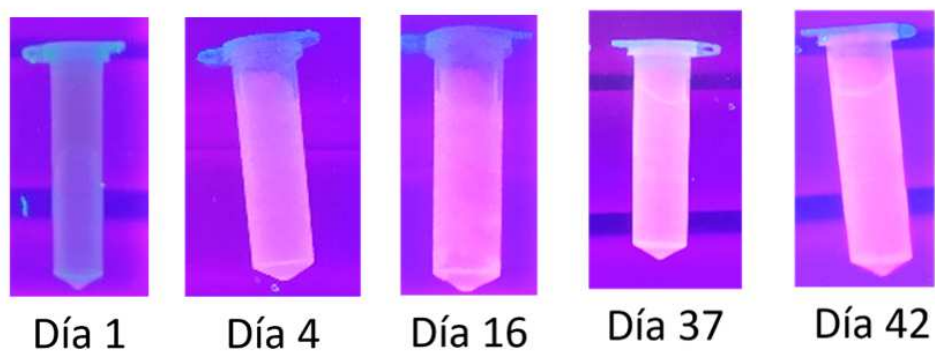


Fig. 2

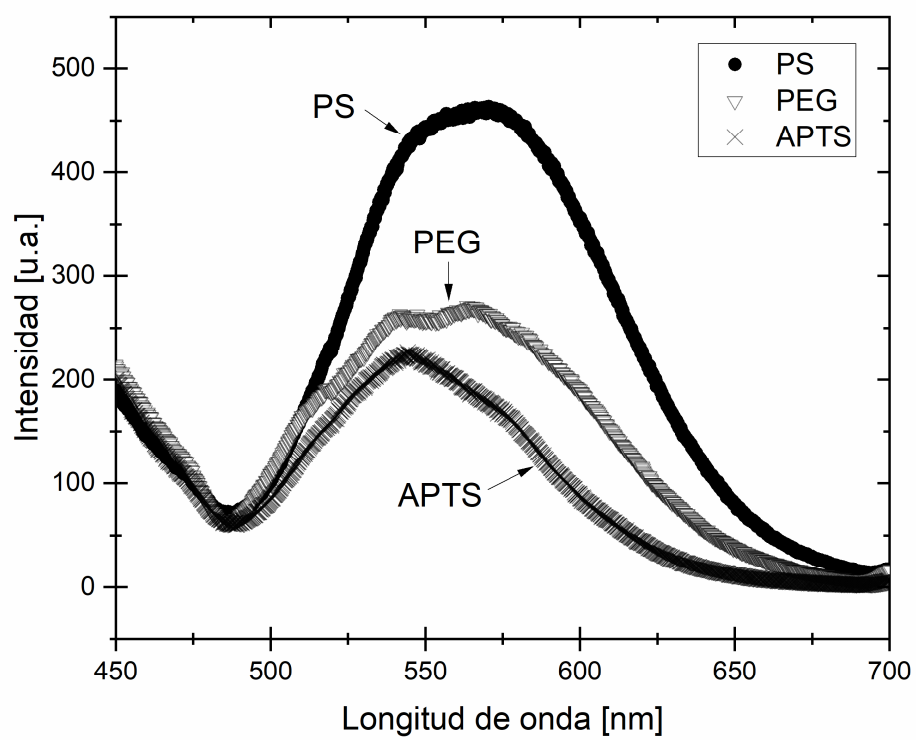


Fig. 3



OFICINA ESPAÑOLA
DE PATENTES Y MARCAS
ESPAÑA

- ②① N.º solicitud: 202330499
②② Fecha de presentación de la solicitud: 14.06.2023
③② Fecha de prioridad:

INFORME SOBRE EL ESTADO DE LA TÉCNICA

⑤① Int. cl.: **A61K49/00** (2006.01)
A61K49/18 (2006.01)

DOCUMENTOS RELEVANTES

| Categoría | ⑤⑥ Documentos citados | Reivindicaciones afectadas |
|-----------|--|----------------------------|
| A | GALLACH, D. et al. Functionality of porous silicon particles: Surface modification for biomedical applications. Materials Science And Engineering B, 2010, Vol. 169, Páginas 123-127 Recuperado de Internet <URL: www.elsevier.com/locate/mseb>. Apartados 1 y 3 | 1-7 |
| A | WO 2010096733 A2 (THE REAGENTS OF THE UNIVERSITY OF CALIFORNIA) 26/08/2010, Párrafos 0084, 0086. 0091, 0097 | 1-7 |

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
24.10.2023

Examinador
J. López Nieto

Página
1/2

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

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