

REIVINDICACIONES

1. Nanoclústeres de cobre caracterizados en que:
 - están recubiertos en su superficie por una capa mixta que comprende histidina (His), iones acetato (Ac) y posiblemente iones ascorbato (Asc);
- 5
 - tienen forma esférica;
 - tienen un diámetro hidrodinámico que oscila entre 0,6 y 2,0 nm, preferiblemente 1,3 nm;
 - tienen un núcleo metálico con un diámetro que oscila entre 0,5 y 1,5 nm, preferiblemente 1,0 nm;
 - tienen una estabilidad temporal que oscila entre 5 y 12 semanas, cuando los
- 10 nanoclústeres están en forma líquida;
 - tienen una estabilidad temporal de al menos 12 meses, y preferiblemente de 12 a 18 meses, cuando los nanoclústeres están en forma seca;
 - tienen propiedades espectrofotométricas, con un hombro en el espectro UV-Visible a 325 ± 10 nm y un espectro de fluorescencia con longitudes de onda de excitación que van
- 15 desde 365 a 395 nm y longitudes de onda de emisión que van desde 445 a 475 nm;
dichos nanoclústeres de cobre se designan mediante la fórmula "CuNC@HisAc" o mediante la fórmula "CuNC@HisAcAsc".
2. Nanoclústeres de cobre según la reivindicación 1, caracterizados en que se encuentran en forma líquida o seca.
- 20 3. Nanoclústeres de cobre según reivindicación 1 o 2 caracterizados en que presentan al menos una de las siguientes características:
 - son capaces de atravesar la barrera hematoencefálica;
 - tienen una buena biodisponibilidad;
 - son biocompatibles;
- 25
 - son biodegradables;
 - pueden ser liofilizados;
 - no son tóxicos para el cuerpo humano;
 - no se acumulan en órganos como el hígado, el bazo, los riñones o los pulmones.
4. Un método para la preparación de nanoclústeres de cobre según cualquiera de las
- 30 reivindicaciones 1 a 3, caracterizado en que comprende los siguientes pasos:
 - reacción entre acetato de cobre (II) e histidina para obtener una mezcla de acetato de cobre e histidina, donde la relación molar de histidina a acetato de cobre (II) es mayor o igual a 50, y preferiblemente es de 50 a 200;
 - reacción entre la mezcla de acetato de cobre e histidina con ácido ascórbico para obtener
- 35 una mezcla de acetato de cobre, histidina y ácido ascórbico, donde la relación molar ácido

ascórbico/acetato de cobre (II) es mayor o igual a 130, y preferiblemente es de 130 a 700;
- recuperación de nanoclústeres de cobre recubiertos en su superficie por una capa mixta que comprende histidina, iones acetato e iones ascorbato.

5. El método de preparación según la reivindicación 4 caracterizado en que se realiza
- 5 bajo gas inerte y en que:
- el acetato de cobre está en forma de solución y la histidina está en forma de polvo;
 - se prepara una solución de acetato de cobre e histidina agregando histidina a la solución de acetato de cobre;
 - la solución de acetato de cobre e histidina se ajusta a un valor de pH que oscila entre 11
 - 10 y 13, y es preferiblemente 12;
 - el ácido ascórbico está en forma de polvo;
 - se prepara una solución de acetato de cobre, histidina y ácido ascórbico mediante la adición de ácido ascórbico a la solución de acetato de cobre e histidina cuyo pH se ajustó a los valores antes mencionados;
 - 15 - la solución de acetato de cobre, histidina y ácido ascórbico se agita durante 2 horas a 6 horas, y preferiblemente 4 horas, a una temperatura que oscila entre 35°C y 45°C, y preferiblemente 40°C;
 - se obtiene una solución que comprende nanoclústeres de cobre como resultado del paso de agitación anterior;
 - 20 - la solución que comprende los nanoclústeres de cobre podría dializarse para obtener una solución de nanoclústeres de cobre purificada;
 - la solución que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada, podría liofilizarse para obtener nanoclústeres de cobre en forma seca.
6. El método según la reivindicación 5, caracterizado en que comprende además al
- 25 menos una característica seleccionada entre:
- el gas inerte es nitrógeno;
 - la solución de acetato de cobre se prepara añadiendo acetato de cobre a agua filtrada ultrapura;
 - la concentración de la solución de acetato de cobre oscila entre 0,5 y 5,0 mM;
 - 30 - la concentración de histidina es mayor que la concentración de la solución de acetato de cobre;
 - el pH de la solución de acetato de cobre e histidina se ajusta usando hidróxido de sodio;
 - la concentración de ácido ascórbico es igual a la concentración de histidina;
 - la solución que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada, tiene una
 - 35 concentración de cobre que oscila entre 16 y 160 µg/mL;

- la solución que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada, se liofiliza para obtener nanoclústeres de cobre en forma seca.

7. El método según la reivindicación 4 caracterizado en que:

- el acetato de cobre está en forma de polvo y la histidina está en forma de polvo;
- 5 - se obtiene una mezcla en polvo de acetato de cobre e histidina mezclando cada uno de los polvos de acetato de cobre e histidina;
- la mezcla de acetato de cobre e histidina en polvo se muele hasta obtener una mezcla en polvo de color homogéneo;
- la mezcla homogénea de acetato de cobre e histidina en polvo se coloca en un recipiente
10 de reacción;
- el ácido ascórbico está en forma de polvo;
- se añade ácido ascórbico al recipiente de reacción que comprende la mezcla homogénea de histidina y acetato de cobre en polvo;
- la mezcla resultante de acetato de cobre, histidina y ácido ascórbico en polvo se agita,
15 luego se agrega agua gota a gota al recipiente de reacción, donde dicha agua es agua ultrapura filtrada;
- el recipiente de reacción se coloca bajo un gas inerte y se protege de la luz;
- la mezcla de acetato de cobre, histidina, ácido ascórbico y agua se mantiene en agitación en el recipiente de reacción durante 16 a 36 horas, preferiblemente durante 24 horas;
- 20 - se obtiene una mezcla líquida que comprende nanoclústeres de cobre como resultado del paso de agitación anterior;
- la mezcla líquida que comprende los nanoclústeres de cobre podría dializarse para obtener una mezcla de nanoclústeres de cobre líquida purificada;
- la mezcla líquida que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada,
25 podría liofilizarse para obtener nanoclústeres de cobre en forma seca.

8. El método según la reivindicación 7, caracterizado en que comprende además al menos una característica seleccionada entre:

- la concentración de histidina es mayor que la concentración de acetato de cobre;
- la concentración de ácido ascórbico es igual a la concentración de histidina;
- 30 - el agua añadida al recipiente de reacción es agua ultrapura filtrada;
- el gas inerte es nitrógeno;
- la mezcla líquida que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada, tiene una concentración de cobre que oscila entre 1600 y 4000 µg/mL;
- la mezcla líquida que comprende los nanoclústeres de cobre, posiblemente dializada, se
35 liofiliza para obtener nanoclústeres de cobre en forma seca.

- 5 **9.** El método según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, caracterizado en que los nanoclústeres de cobre en forma seca se almacenan bajo nitrógeno, preferiblemente en un vial, y preferiblemente a 4°C, donde dicho polvo puede almacenarse durante un período de al menos 12 meses, y preferiblemente de 12 a 18 meses, sin alteración de la estabilidad de los nanoclústeres de cobre.
- 10.** Nanoclústeres de cobre según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 u obtenidos según el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, para uso como medicamento.
- 10 **11.** Nanoclústeres de cobre según cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3 u obtenidos según el método de cualquiera de las reivindicaciones 4 a 9, para su uso en el tratamiento de patologías relacionadas con un déficit de cobre.
- 12.** Nanoclústeres de cobre para uso según la reivindicación 11, caracterizados en que la patología relacionada con un déficit de cobre es el síndrome de Menkes.
- 13.** Nanoclústeres de cobre para uso según la reivindicación 12, caracterizados en que se encuentran en una forma adecuada para administración subcutánea, una vez al día.
- 15 **14.** Nanoclústeres de cobre para uso según la reivindicación 12, caracterizados en que se encuentran en una forma adecuada para la administración continua mediante una bomba subcutánea.
- 15.** Nanoclústeres de cobre para uso según reivindicación 12, caracterizados en que están destinados a un uso pediátrico.