

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 414 959**

51 Int. Cl.:

C01B 37/02 (2006.01)

C01B 37/00 (2006.01)

A61K 9/14 (2006.01)

A61K 9/51 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **28.06.2004 E 07011368 (3)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **10.04.2013 EP 1852393**

54 Título: **Uso de materiales basados en sílice mesoporosa cristalina para la fijación y liberación controlada de fármacos y composición farmacéutica que comprende los mismos**

30 Prioridad:

27.06.2003 GB 0315012

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

23.07.2013

73 Titular/es:

**K.U.LEUVEN RESEARCH & DEVELOPMENT
(100.0%)
GROOT BEGIJNHOF BENEDENSTRAAT 58
3000 LEUVEN, BE**

72 Inventor/es:

**MARTENS, JOHAN, ADRIAAN;
KIRSCHHOEK, CHRISTINE, EVA, ANTONIA;
KREMER, SEBASTIEN, PHILIPPE, BRIGITTE;
AERTS, ALEXANDER, JAN, MARIA, HERMAN,
EUGEN;
VAN DEN MOOTER, GUY y
VAN HUMBEECK, JAN**

74 Agente/Representante:

ARIAS SANZ, Juan

ES 2 414 959 T3

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

DESCRIPCIÓN

Uso de materiales basados en sílice mesoporosa cristalina para la fijación y liberación controlada de fármacos y composición farmacéutica que comprende los mismos

Campo de la invención

- 5 La presente invención se refiere al uso de determinadas sílices mesoporosas para la fijación y liberación de compuestos biológicos y químicos, por ejemplo fármacos.

Antecedentes de la invención

10 Sólidos inorgánicos porosos han encontrado gran utilidad como catalizadores y medios de separación para aplicación industrial. Las aberturas de su microestructura permiten el acceso de moléculas a las áreas superficiales relativamente grandes de estos materiales que potencian su actividad catalítica y de sorción. Los materiales porosos en uso hoy en día pueden clasificarse en tres amplias categorías usando los detalles de su microestructura como base para clasificación. Estas categorías son los soportes amorfos y paracristalinos, los tamices moleculares cristalinos y materiales estratificados modificados. Las diferencias detalladas en las microestructuras de estos materiales se manifiestan como diferencias importantes en el comportamiento catalítico y de sorción de los materiales, así como en diferencias en diversas propiedades observables usadas para caracterizarlos, tales como su área superficial, los tamaños de poros y al variabilidad en esos tamaños, la presencia o ausencia de patrones de difracción de rayos X y los detalles en tales patrones, y el aspecto de los materiales cuando su microestructura se estudia mediante métodos de difracción electrónica y de microscopía electrónica de transmisión.

20 Los materiales amorfos y paracristalinos representan una clase importante de sólidos inorgánicos porosos que se han usado durante muchos años en aplicaciones industriales. Ejemplos típicos de estos materiales son las sílices amorfas usadas comúnmente en formulaciones de catalizadores y las alúminas de transición paracristalinas usadas como catalizadores ácidos sólidos y soportes de catalizador de reformado de petróleo. El término "amorfo" se usa en el presente documento para indicar un material sin ordenación a larga distancia, aunque casi todos los materiales son cristalinos hasta cierto grado, grado, al menos a escala local. Un término alternativo que se ha usado para describir estos materiales es "indiferentes a rayos X". La microestructura de sílices consiste en partículas de 10 - 25 nm de sílice amorfa densa, con porosidad resultante de huecos entre los artículos. Puesto que no existe ordenación a larga distancia en estos materiales, los tamaños de poro tienden a distribuirse a lo largo de un intervalo más bien grande. Esta falta de ordenación también se manifiesta en el patrón de difracción de rayos X, que habitualmente no tiene rasgos distintivos.

30 Los materiales paracristalinos tales como las alúminas de transición también tienen una distribución amplia de tamaños de poro, pero patrones de difracción de rayos X mejor definidos que habitualmente consisten en unos pocos picos anchos. La microestructura de estos materiales consiste en pequeñas regiones cristalinas de fases de alúmina condensada y la porosidad de los materiales resulta de huecos irregulares entre estas regiones. Puesto que, en el caso de cada material, no existe ordenación a larga distancia que controle los tamaños de los poros en el material, la variabilidad en el tamaño de poro es normalmente bastante alta. Los tamaños de los poros en estos materiales se encuentran en un régimen denominado el intervalo mesoporoso que es de desde aproximadamente 1,3 nm hasta aproximadamente 20 nm.

40 En marcado contraste con estos sólidos estructuralmente mal definidos existen materiales cuya distribución de tamaño de poro es muy estrecha ya que está controlada por la naturaleza cristalina que se repite con precisión de los materiales, microestructura. Estos materiales se denominan "tamices moleculares", cuyo ejemplo más importante son las zeolitas.

45 En el pasado se ha demostrado que las zeolitas, tanto naturales como sintéticas, tienen propiedades catalíticas para diversos tipos de conversiones de hidrocarburos. Determinados materiales zeolíticos son aluminosilicatos cristalinos porosos ordenados que tienen una estructura cristalina definida tal como se determina mediante difracción de rayos X, dentro de los que hay un gran número de cavidades más pequeñas que pueden interconectarse por varios poros o canales aún más pequeños. Estas cavidades y poros son de tamaño uniforme dentro de un material de zeolita específico. Puesto que las dimensiones de estos poros son tales como aceptar moléculas de adsorción de determinadas dimensiones mientras que rechazan las de dimensiones más grandes, estos materiales se conocen como "tamices moleculares" y se utilizan de una variedad de maneras para aprovechar estas propiedades.

50 Tales tamices moleculares, tanto naturales como sintéticos, incluyen una amplia variedad de silicatos cristalinos que contienen iones positivos. Estos silicatos pueden describirse como un entramado tridimensional rígido de SiO_4 y óxido de elemento del grupo IIIB de la tabla periódica, por ejemplo AlO_4 , en la que los tetraedros están reticulados compartiendo los átomos de oxígeno mediante lo cual la razón de átomos del elemento del grupo IIIB total, por ejemplo aluminio, y del elemento del grupo IVB, por ejemplo silicio, con respecto a átomos de oxígeno es de 1:2.

55 Generalmente, las sustancias porosas se dividen por tamaño de poro, por ejemplo, tamaños de poro más pequeños que 2 nm se clasifican como sustancias microporosas, entre 2 y 50 nm se clasifican como sustancias mesoporosas y más grandes que 50 nm se clasifican como sustancias macroporosas. De las sustancias porosas, se definen las que

5 tienen canal uniforme, tal como zeolita, como tamices moleculares y se han encontrado y sintetizado hasta cientos de tipos de especies hasta la fecha. Las zeolitas desempeñan un papel importante como catalizadores o portadores en las industrias químicas modernas en virtud de sus características incluyendo adsorción selectiva, acidez e intercambiabilidad iónica. Sin embargo, el tamaño molecular de un reactivo que puede utilizarse en reacciones de conversión catalítica, etc. está limitado por el tamaño de poro de zeolita debido a que la zeolita es un tamiz molecular microporoso. Por ejemplo, cuando se aplica la zeolita ZSM-5 en una reacción de craqueo catalítica, su reactividad se vuelve significativamente inferior a medida que el reactivo cambia de n-alcano a cicloalcano y adicionalmente a alcano ramificado. Por tanto, se ha realizado un enorme esfuerzo en todo el mundo para sintetizar tamices moleculares que tengan poros más grandes que los de la zeolita. Como resultado, se desarrollaron AlPO_4 , VPI-5, Cloverlite y JDF-20 que tienen tamaño de poro más grande que el de las zeolitas. Sin embargo, estos tamices moleculares no pueden superar el límite microporoso.

10 Entre las sustancias sólidas conocidas hasta la fecha, las que tienen canales uniformes, tales como zeolitas de silicato de aluminio cristalino poroso y de fosfatos de aluminio cristalinos porosos (AlPO_4) se definen como tamices moleculares, debido a que adsorben selectivamente moléculas más pequeñas que el tamaño de la entrada de canal o permiten que las moléculas pasen a través del canal. En vista de la cristalografía, la zeolita y AlPO_4 son sustancias totalmente cristalinas, en las que los átomos y canales se disponen en completa regularidad. Estos tamices moleculares totalmente cristalinos se obtienen naturalmente o se sintetizan a través de reacciones hidrotérmicas. El número de tamices moleculares totalmente cristalinos obtenidos o sintetizados hasta la fecha asciende a varios cientos de especies. Desempeñan un papel importante como catalizadores o soportes en las industrias químicas modernas en virtud de sus características incluyendo adsorción selectiva, acidez e intercambiabilidad iónica. Los ejemplos de los procedimientos catalíticos actuales que utilizan las características de zeolita incluyen la reacción de craqueo de petróleo usando ZSM-5 y la reacción de conversión aromática de parafina usando zeolita KL impregnada con platino. Un problema significativo del tamiz molecular totalmente cristalino es que no puede usarse en reacciones de moléculas más grandes que aproximadamente 1,3 nm de tamaño.

15 25 Se notificó una serie de tamices moleculares mesoporosos, incluyendo MCM-41 y MCM-48, en las patentes estadounidenses n.ºs 5.057.296 y 5.102.643. Estos tamices moleculares muestran una estructura en la que los mesoporos de tamaño uniforme se disponen regularmente. MCM-41, tiene una estructura uniforme que muestra disposición hexagonal de mesoporos rectos, tales como panal de abeja, y tiene un área superficial específica de aproximadamente $1.000 \text{ m}^2/\text{g}$ tal como se mide mediante BET habitual.

30 Los tamices moleculares existentes se han producido usando cationes inorgánicos u orgánicos como plantillas, mientras que los tamices moleculares mesoporosos se sintetizan a través de una ruta de plantilla de cristal líquido usando tensioactivos como plantilla. Estos tamices moleculares mesoporosos tienen la ventaja de que sus tamaños de poros pueden ajustarse en un intervalo de 1,6 a 10 nm controlando los tipos de tensioactivos o condiciones sintéticas empleadas durante el procedimiento de producción.

35 Se notificaron tamices moleculares mesoporosos denominados SBA-1, 2 y 3 en Science (1995) 268:1324. Sus canales se disponen regularmente, mientras que los átomos constituyentes muestran una disposición similar a la de la sílice amorfa. Los tamices moleculares mesoporosos tienen canales dispuestos regularmente más grandes que los de las zeolitas existentes, permitiendo por tanto su aplicación para adsorción, aislamiento o reacciones de conversión catalítica de moléculas relativamente grandes.

40 45 La patente estadounidense n.º 6.592.764 da a conocer una familia de sílices mesoporosas de alta calidad, hidrotérmicamente estables y de tamaño de poro ultragrande usando copolímeros de bloque anfífilos en medios ácidos. Un miembro de la familia, SBA-15, tiene una mesoestructura de jaula cúbica o de jaula hexagonal, de panal de abeja hexagonal en dos dimensiones (p6mm), altamente ordenada. La calcinación a 500°C proporciona estructuras porosas con altas áreas superficiales de BET de 690 a $1.040 \text{ m}^2/\text{g}$, y volúmenes de poro de hasta $2,5 \text{ cm}^3/\text{g}$, espacios d(100) ultragrandes de 7,45 - 45 nm, tamaños de poro de desde 4,6 - 50 nm y grosores de pared de sílice de 3,1 - 6,4 nm. SBA-15 puede prepararse fácilmente a lo largo de un amplio intervalo de tamaños de poro y grosores de pared de poro específicos a baja temperatura ($35 - 80^\circ\text{C}$) usando una variedad de copolímeros de bloque anfífilos no tóxicos y biodegradables disponibles comercialmente, incluyendo polioxialquilenos de tribloque.

50 La patente estadounidense n.º 6.630.170 da a conocer una composición mesoporosa preparada a partir de una mezcla que comprende ácido clorhídrico, vitamina E y una fuente de sílice, en la que dicha vitamina E funciona como una molécula formadora de plantilla, y dicha composición mesoporosa muestra tamaño de poro uniforme.

55 La patente estadounidense n.º 6.669.924 da a conocer un material zeolítico mesoporoso que tiene una disposición estereorregular de mesoporos dimensionados uniformemente con diámetros que oscilan entre 2 y 50 nm y paredes que tienen un grosor de al menos 4 nm y una estructura nanocristalina microporosa, teniendo las paredes de mesoporos una disposición estereorregular de microporos dimensionados uniformemente con diámetros menores de 1,5 nm. También da a conocer un método de preparación de un material zeolítico mesoporoso de este tipo, que comprende las etapas de:

a) proporcionar una sílice mesoporosa que tiene una disposición estereorregular de mesoporos dimensionados uniformemente que tienen diámetros que oscilan entre 2 y 50 nm y paredes que tienen un grosor de al menos 4 nm

y una estructura amorfa;

b) impregnar dicha sílice mesoporosa con un compuesto formador de plantillas de zeolita;

5 c) someter la sílice mesoporosa impregnada obtenida en la etapa (b) a un tratamiento de calor a una temperatura y durante un periodo de tiempo suficientes para provocar la transformación de dicha estructura amorfa en una estructura nanocristalina microporosa, obteniendo de esta manera un material zeolítico mesoporoso con paredes de mesoporo que tienen una disposición estereorregular de microporos dimensionados uniformemente con diámetros menores de 1,5 nm; y

d) retirar dicho compuesto formador de plantilla de zeolita del material zeolítico mesoporoso obtenido en la etapa (c).

10 Los patrones de difracción de rayos X de tal material tal como se muestran en las figuras 5, 9 y 15 de la patente estadounidense n.º 6.669.924 muestran claramente la presencia de varios picos característicos a ángulos de difracción por encima de los 3 grados ($2\theta = 6^\circ$). Las curvas de distribución de poro de la figura 14 muestran que cuanto más conversión se obtiene en la etapa (c), más orden estructural se pierde a nivel mesoporoso; en la práctica esto significa que la reproducibilidad del material puede verse alterada por un control inexacto del tiempo de cristalización. La figura 15 también muestra claramente que el orden estructural obtenido a nivel mesoporoso en la

15 etapa (a) se pierde en las etapas (b) y (c) cuando aparece la estructura zeolítica.

Los tamices moleculares de sílice con porosidad controlada cristalizan en hidrogel en presencia de moléculas de plantilla orgánicas. Pueden obtenerse materiales de sílice mesoporosa, con patrones con paredes amorfas usando tensioactivos o copolímeros de bloque que dirigen la estructura.

20 La generación de propiedades de zeolita tales como acidez y estabilidad hidrotérmica en materiales mesoestructurados es un enorme campo de investigación. La posibilidad de transformar parte de las paredes amorfas de un precursor mesoporoso en entramado de zeolita ya se ha demostrado, pero la segregación de una fase de zeolita a partir de la mesoestructura como procedimientos de conversión parece ser difícil de evitar, tal como se demuestra en la patente estadounidense n.º 6.669.924.

25 Existe una necesidad en la técnica para producir material basado en óxido mesoporoso con alta estabilidad al calor y estabilidad hidrotérmica mejorada y con reproducibilidad mejorada con respecto a materiales existentes.

Otro problema difícil para la industria farmacéutica es la formulación de fármacos que tienen solubilidad en agua baja o muy baja en formas farmacéuticas sólidas, especialmente formulaciones destinadas a la liberación inmediata. En la técnica se han dado a conocer pocas soluciones a este problema. Por ejemplo, la publicación de patente estadounidense n.º 2001/0048946 proporciona formas farmacéuticas sólidas de agentes farmacéuticos moderadamente solubles en agua, es decir fármacos sólidos o cristalinos que tienen una solubilidad en agua de 10 a 33 $\mu\text{g/ml}$ a 25°C, tales como glitazonas. Más particularmente, este documento da a conocer una composición farmacéutica en forma de una dispersión sólida particulada de un agente farmacéutico de este tipo dispersado por toda una matriz de un polímero soluble en agua tal como polivinilpirrolidona, hidroxipropilcelulosa o hidroxipropilmetilcelulosa. En una realización preferida, el agente farmacéutico particulado se dispersa en el

30 polímero soluble en agua en una razón de peso de aproximadamente el 10% a aproximadamente el 90% de principio activo con respecto de aproximadamente el 90% a aproximadamente el 10% de polímero. Pueden añadirse otros excipientes convencionales tales como glicerina, propilenglicol, Tween, sales de ácido esteárico y similares.

35

La publicación de patente estadounidense n.º 2001/0044409 da a conocer un procedimiento para la preparación de un fármaco escasamente soluble en agua en dispersión sólida que comprende las etapas de (a) combinar el fármaco con un portador, (b) disolver un tensioactivo y un plastificante/solubilizante en agua, (c) rociar la disolución de tensioactivo-plastificante/solubilizante sobre la mezcla de fármaco/portador en una granuladora de lecho fluido, (d) extruir la granulación resultante a través de una prensa extrusora de doble husillo con al menos una zona de calentamiento, y (e) moler el extrudado para dar una masa en polvo de la dispersión sólida de fármaco. Dentro de este procedimiento, puede seleccionarse el portador del grupo que consiste en polivinilpirrolidona, polietilenglicol de

40 alto peso molecular, urea, ácido cítrico, copolímero de acetato de vinilo, polímeros acrílicos, ácido succínico, azúcares y mezclas de los mismos; el plastificante/solubilizante puede seleccionarse del grupo que consiste en polietilenglicol de bajo peso molecular, propilenglicol, glicerina, triacetina, citrato de trietilo, alcoholes de azúcar y mezclas de los mismos, y dicho tensioactivo puede seleccionarse del grupo que consiste en Tween, Span, Pluronic, ésteres de polioxietilensorbitol, monodiglicéridos, ácido de polioxietileno, alcohol de polioxietileno y mezclas de los

45 mismos. Este procedimiento tiene la desventaja de proporcionar una zona de calentamiento en la prensa extrusora de doble husillo y por consiguiente controlar y monitorizar el perfil de temperatura de la prensa extrusora.

50

Sin embargo, ninguno de los procedimientos anteriores parece tener éxito en la formulación de formas farmacéuticas sólidas de fármacos que tienen solubilidad en agua muy baja, es decir una solubilidad menor de 10 $\mu\text{g/ml}$, preferiblemente menor de 5 $\mu\text{g/ml}$. Este problema puede aplicarse a una gran número de fármacos, incluyendo los que pertenecen a la familia de diaminopirimidinas, tal como se indica en la patente estadounidense n.º 6.211.185.

55

La patente estadounidense 3.639.637 da a conocer composiciones de estrógenos para la preparación de suspensiones acuosas estables que pueden rociarse sobre piensos para animales, que comprenden (en peso) el 70-

95% de celulosa microcristalina formadora de gel dispersable en agua y el 5-30% de dietilestilbestrol finamente dividido (un compuesto que es prácticamente insoluble en agua) y opcionalmente además hasta un tercio del peso de la composición de un hidrocoloide seleccionado del grupo que consiste en carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa e hidroxietilcelulosa. Se conoce, concretamente por el documento EP-A-403.383, que los dos últimos compuestos de celulosa contribuyen a una tasa de liberación de fármaco lineal prolongada.

El documento WO-A-99/12524 soluciona el problema de formulaciones de fármaco tanto con un inicio relativamente rápido del efecto terapéutico como con el mantenimiento de una concentración plasmática terapéuticamente activa durante un periodo de tiempo relativamente largo, proporcionando una composición oral de unidades múltiples de liberación modificada en la que la forma farmacéutica unitaria comprende al menos (i) una primera fracción que puede liberar al menos el 50% del fármaco en el plazo de los primeros 20 minutos de un determinado método de disolución, y (ii) una segunda fracción para la liberación retardada y prolongada del fármaco. Las unidades múltiples de la primera fracción pueden ser gránulos o, siempre que se añada un tensioactivo a la formulación, aglomerados recubiertos o no recubiertos. La formulación de la primera fracción depende del fármaco específico pero normalmente incluye granulación por vía húmeda, y se encontró que una sustancia de tipo anti-ácido u otra sustancia alcalina tenía un fuerte efecto de aumento de la tasa de liberación.

La patente estadounidense 5.646.131 da a conocer (ejemplo 4) cápsulas que se disuelven rápidamente que contienen una formulación de gránulos de un fármaco insoluble en agua o moderadamente soluble, tal como terfenadina (solubilidad en agua menor de 0,01 mg/ml), tensioactivos (Tween 80 y laurilsulfato de sodio), ciclodextrina, Avicel PH 101 (celulosa microcristalina) y un disgregante/agente de hinchamiento (Primojel®, es decir carboximetilo sódico de almidón) en una razón de peso de 10:72 con respecto a Avicel. Estas cápsulas proporcionan mejor absorción de fármaco, debido a la presencia de ciclodextrina, tal como se demuestra mediante la figura que muestra un 90% de liberación de fármaco en el plazo de 45 minutos.

La patente estadounidense 4.235.892 da a conocer una serie de agentes antibacterianos de 1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol que incluyen D-(treo)-1-p-metilsulfonil-fenil-2-dicloroacetamido-3-fluoro-1-propanol, un agente antibacteriano conocido como florfenicol y útil para propósitos veterinarios. El florfenicol tiene una baja solubilidad en agua (aproximadamente 1,3 mg/ml), así como en muchos disolventes orgánicos farmacéuticamente aceptables tales como 1,2-propanodiol, glicerina y alcohol bencílico. Para la administración oral, estos 1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol pueden componerse en forma de comprimidos, o incluso pueden mezclarse con piensos para animales. Por tanto, la patente estadounidense 4.235.892 da a conocer la elaboración de comprimidos comprimiendo gránulos de una composición que comprende dicho 1-aril-2-acilamido-3-fluoro-1-propanol (en un intervalo de carga de fármaco de desde el 8,3% hasta el 41,7% en peso), lactosa, celulosa microcristalina, almidón y estearato de magnesio.

Valet Regi *et al.* en Chemistry of Materials, vol. 13, n.º 2, págs. 308-311 (2001) describe una nueva aplicación de materiales mesoporosos ordenados MCM-41, concretamente su capacidad para aceptar y administrar compuestos orgánicos y su posibilidad como un reservorio de fármaco conveniente para la administración de fármaco controlada. Se ilustra la síntesis de dos materiales MCM-41 con diferentes tamaños de poro, que se cargaron con ibuprofeno. Los materiales MCM-41, notificados en J. Am. Chem. Soc. 1997, 119, 3596, pertenecen a una familia de tamices moleculares mesoporosos. La posibilidad de albergar moléculas diferentes se ha descrito en Chem. Mater. 1999, 11, 665; Science 1997, 276, 923; Mater. Lett., 44 (1), 6; Chem. Mater. 2000, 12, 1408; pero implicaba modificación de la estructura del material de sílice.

El sistema de clasificación biofarmacéutica (denominado a continuación en el presente documento BCS) según G. Amidon *et al.* en Harm. Res. (1995) 12:413-420 proporciona dos clases de fármacos escasamente solubles, es decir clase II y clase IV, y una clase de fármacos altamente solubles, es decir clase I. Según M. Martinez *et al.*, Applying the Biopharmaceutical Classification System to Veterinary Pharmaceutical Products (Part I: Biopharmaceutics and Permutation Consideration) en Advanced Drug Delivery Reviews (2002) 54:805-824, un principio activo debe clasificarse como altamente soluble cuando la concentración de dosis más alta es soluble en como máximo 250 ml de medios acuosos a lo largo del intervalo de pH de 1-7,5. En vista de su solubilidad en agua (1,3 mg/ml) y de una dosis máxima de 20 mg/kg para cerdos, es fácil calcular que la concentración de dosis más alta de florfenicol administrada a cerdos es soluble en una cantidad de agua que está muy por encima del valor límite para la definición de un fármaco altamente soluble de clase I de BCS. Además se conoce por J. Voorspoels *et al.* en The Veterinary Record (octubre de 1999) que el florfenicol tiene una buena biodisponibilidad oral, de manera que puede clasificarse como un compuesto de clase II ya que no es un fármaco altamente soluble y no muestra problemas de absorción.

Existe una necesidad específica en la técnica de proporcionar una formulación sólida de fármacos con una solubilidad en agua similar a florfenicol o inferior. El florfenicol es un fármaco para administración oral para animales de sangre caliente, tales como ganado con enfermedad respiratoria bovina que se produce de manera natural, cerdos, ovejas, cabras y aves de corral, que hoy en día sólo está disponible en forma de disoluciones inyectables. Hasta ahora el experto en la técnica no ha podido diseñar una formulación sólida de florfenicol de este tipo, que pueda mezclarse adicionalmente con piensos para animales si es necesario. También existe una necesidad de una formulación sólida para fármacos de baja solubilidad para terapias para seres humanos.

Problemas similares, aún no resueltos de manera adecuada, aparecen con un número creciente de fármacos terapéuticos con escasa solubilidad tales como por ejemplo itraconazol y diazepam. Resolver tales problemas constituye otro objetivo de la presente invención.

Sumario de la invención

5 La presente invención se refiere al uso de un material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado para la liberación inmediata de un fármaco escasamente soluble, en el que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado es SBA-15 que tiene una mesoestructura en panel de abeja hexagonal en dos dimensiones (P6mm), altamente ordenada, tiene espacios d(100) de 7,45 - 45 nm, tiene un grosor de pared de 3,1 a 6,4 nm, que tras calcinación a 500°C tiene un área superficial de BET de 690 a 1040 m²/g, volúmenes de poro de hasta 2,5 cm³/g y tiene un tamaño de poro en el intervalo de 6 nm a 14 nm; dicho fármaco escasamente soluble se clasifica como perteneciente a la clase II o la clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutica, en el que el peso molecular de dicho fármaco escasamente soluble está entre aproximadamente 200 y 1.000; siempre que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado se obtenga en ausencia de una biomolécula formadora de plantillas de éster de polietilenglicol de alfa-tocoferol; en el que la liberación inmediata significa una liberación de al menos el 60% del fármaco en condiciones fisiológicas (pH, temperatura) en un plazo de como máximo 30 minutos de cargas de fármaco dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta el 40% en peso de una composición farmacéutica que comprende dicho fármaco escasamente soluble cargado en dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado.

Descripción detallada de los dibujos

20 La figura 1 muestra la liberación de itraconazol en líquido gástrico simulado a partir de dispersiones sólidas compuestas por el 20% en peso de itraconazol y el 80% en peso de un material de sílice mesoporosa conocido por la referencia SBA-15 (curva superior) o una zeolita conocida como MCM-41 (curva inferior).

Descripción detallada de la invención

25 El material basado en óxido mesoporoso sustancialmente cristalino según la invención es muy útil para la fijación o inmovilización de una especie biológicamente activa, preferiblemente en el que el peso molecular de dicha especie biológicamente activa está entre aproximadamente 200 y 1.000. Aunque la especie activa que va a inmovilizarse debe ser en principio cualquier tipo de fármaco o molécula sintética (incluyendo pesticidas, insecticidas, fungicidas y similares), la invención es útil principalmente en situaciones en las que las características del fármaco son tales que los problemas de formulación son difíciles de solucionar debido a la escasa solubilidad en agua. Por tanto, dicha especie biológicamente activa es preferiblemente un fármaco terapéutico escasamente soluble tal como uno que puede clasificarse como perteneciente a la clase II o la clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutica y preferiblemente tiene una solubilidad en agua por debajo de aproximadamente 2,5 mg/ml, incluso entre 0,1 y 1 mg/ml (es decir "muy poco soluble" tal como se define en la Farmacopea estadounidense), incluso por debajo de 0,1 mg/ml (es decir "prácticamente insoluble" tal como se define en la Farmacopea estadounidense), incluso por debajo de aproximadamente 5 µg/ml e incluso puede tener una solubilidad en agua de tan sólo aproximadamente 0,2 µg/ml, a temperatura ambiente y pH fisiológico. Los ejemplos no limitativos de tales fármacos incluyen por ejemplo clorotiazida, hidroclorotiazida, nimodipino, ácido flufenámico, furosemida, ácido mefenámico, benidroflumetiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, nifedipino, itraconazol, saperconazol, troglitazona, prazosina, atovacuona, danazol, glibenclámda, griseofulvina, ketoconazol, carbamazepina, sulfadiazina, florfenicol, acetohexamida, ajmalina, benzobromarona, benzoato de bencilo, betametasona, cloranfenicol, clorpropamida, clortalidona, clofibrato, diazepam, dicumarol, digitoxina, etotoína, glutetimida, hidrocortisona, hidroflumetiazida, hidroquinina, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, kelina, nitrazepam, nitrofurantoina, Novalgín, oxazepam, papaverina, fenilbutazona, fenitoína, prednisolona, prednisona, reserpina, espirolactona, sulfabenzamida, sulfadimetoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxipiridazina, succinilsulfatiazol, sulfametizol, sulfametoxazol (también mezclado con trimetoprima), sulfafenazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulpirida, testosterona y diaminopirimidinas. Los ejemplos adecuados de diaminopirimidinas incluyen, sin limitación, 2,4-diamino-5-(3,4,5-trimetoxibencil)pirimidina (conocida como trimetoprima), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxibencil)pirimidina (conocida como diaveridina), 2,4-diamino-5-(3,4,6-trimetoxibencil)pirimidina, 2,4-diamino-5-(2-metil-4,5-dimetoxibencil)pirimidina (conocida como ormetoprima), 2,4-diamino-5-(3,4-dimetoxi-5-bromobencil)pirimidina y 2,4-diamino-5-(4-cloro-fenil)-6-etilpirimidina (conocida como pirimetamina). Los fármacos mencionados anteriormente se conocen como pertenecientes a la clase II (escasamente soluble, altamente permeable) o la clase IV (escasamente soluble, escasamente permeable) del sistema de clasificación biofarmacéutica según G. Amidon *et al.* en Pharm. Res. (1995) 12:413-420. Tal como apreciarán los expertos en la técnica, estos fármacos pertenecen a diversas clases terapéuticas, incluyendo diuréticos, agentes antihipertensores, agentes antivirales, agentes antibacterianos, antifúngicos, etc., y no se limitan sólo al uso en seres humanos o veterinario. Preferiblemente el tamaño de dicha especie biológicamente activa debe ser adecuado para que quede atrapada en los mesoporos del material basado en óxido mesoporoso sustancialmente ordenado de esta invención.

60 Ha de observarse que para la fijación o inmovilización de una especie biológicamente activa, unos pocos materiales basados en óxido ordenados mesoporosos alternativos que tienen un nivel de porosidad y orden estructural, siempre que dicho material basado en óxido ordenado se obtenga en ausencia de una biomolécula formadora de plantillas de

éster de polietilenglicol de alfa-tocoferol. Ejemplos de materiales basados en óxido de orden único son materiales denominados SBA-15 tal como se da a conocer en la patente estadounidense n.º 6.592.764 Tales materiales pueden proporcionar ventajas en la formulación de la especie biológicamente activa, preferiblemente fármacos sintéticos terapéuticos escasamente solubles (por ejemplo tales fármacos que pueden clasificarse como pertenecientes a la clase II o la clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutica), siempre que el tamaño de dicha especie biológicamente activa sea adecuado para quedar atrapada en los mesoporos de dicho material basado en óxido mesoporoso sustancialmente ordenado (por ejemplo el peso molecular de dicha especie biológicamente activa está preferiblemente entre aproximadamente 200 y 1.000). Las especies biológicamente activas a modo de ejemplo incluyen itraconazol y diazepam.

La invención útil anterior puede adoptar la forma de una composición farmacéutica tal como se define en la reivindicación 5. Esta composición farmacéutica puede comprender además uno o más excipientes farmacéuticamente aceptables (como es habitual en la técnica), y son especialmente adecuados para proporcionar liberación *in vivo* inmediata de dicha especie biológicamente activa.

Las composiciones farmacéuticas de liberación inmediata de esta invención pueden comprender además una o más cargas farmacéuticamente aceptables. Las cargas farmacéuticamente aceptables mencionadas anteriormente pueden seleccionarse por ejemplo de hidrocoloides (tales como goma xantana), agentes aglutinantes, deslizantes, lubricantes, tensioactivos y diluyentes. El término "carga farmacéuticamente aceptable" tal como se usa en el presente documento pretende referirse a cualquier material que es inerte en el sentido de que no tiene ningún efecto terapéutico y/o profiláctico en sí mismo pero no interfiere de manera adversa con la propiedad terapéutica o profiláctica del fármaco o principio activo farmacéutico que está formulándose. La naturaleza y cantidad de tales cargas no son críticas para la presente invención. Incluyen por ejemplo agentes aglutinantes tales como almidón, gelatina, glucosa, ácido algínico, alginatos de sodio y de calcio, (co)polímeros acrílicos solubles en agua, polivinilpirrolidona, poliaminoácidos, copolímeros de etileno-acetato de vinilo y similares; cargas o deslizantes minerales naturales y sintéticos tales como sílice pirogénica (coloidal) (por ejemplo disponible comercialmente con el nombre comercial Aerosil ®), silicatos de magnesio tales como talco, tierra de diatomeas, silicato de aluminio tal como caolinita, montmorillonita o mica, silicato de magnesio y aluminio tal como atapulgita y vermiculita, carbono tal como carbón, azufre y polímeros de ácido silícico altamente dispersados; diluyentes solubles en agua tales como lactosa, sorbitol y similares.

Otros excipientes de la composición farmacéutica de liberación inmediata de esta invención pueden seleccionarse adecuadamente del grupo que consiste en polietilenglicoles y polipropilenglicoles que tienen pesos moleculares de peso en número de entre aproximadamente 300 y aproximadamente 5.000; glicerol; propilenglicol y glicéridos (tales como mono, di y triglicéridos de ésteres de ácidos grasos de polietilenglicol, incluyendo los disponibles comercialmente con el nombre comercial Gelucire®). Los ejemplos adecuados de estos últimos incluyen los que tienen tanto una parte derivada a partir de un glicérido como una parte derivada a partir de un éster de polietilenglicol. Por ejemplo, es adecuado usar glicéridos poliglicosilados. El término "glicéridos poliglicosilados" tal como se usa en el presente documento indica una mezcla de mono, di y triglicéridos con mono y diésteres de ácidos grasos C₈-C₁₈ de polietilenglicol (PEG) con un peso molecular preferiblemente de entre aproximadamente 200 y aproximadamente 600, que opcionalmente incluyen además glicerol y/o PEG libre, cuyo valor de equilibrio hidrófilo-lipófilo (HLB) está controlado por la longitud de cadena del PEG y cuyo punto de fusión está controlado por la longitud de cadena de los ácidos grasos, del PEG y de los grados de saturación de las cadenas grasas, y por tanto del aceite de partida. De manera similar la expresión "ácidos grasos C₈-C₁₈" tal como se usa en el presente documento indica mezclas en diversas proporciones de ácido caprílico, ácido cáprico, ácido láurico, ácido mirístico, ácido palmítico y ácido esteárico, cuando estos ácidos están saturados, y los correspondientes ácido insaturados. Como conoce bien el experto en la técnica, las proporciones de estos ácidos grasos pueden variar en función de los aceites de partida. Los ejemplos de estos últimos incluyen, pero no se limitan a, glicéridos C₈-C₁₀ poliglicolizados saturados, tales como los ésteres de glicérido de caprilato/caprato de PEG-8 comercializados por Gattefosse Corporation con el nombre comercial Labrasol; glicéridos caprílicos/cápricos de PEG-6 comercializados por Huls Aktiengesellschaft con el nombre comercial Softigen 767; glicéridos de maíz de PEG-60 comercializados por Croda con el nombre comercial Crovol M-70; Cetareth-20 comercializado por Henkel Corporation con el nombre comercial Emulgin B2; dietilenglicol monoetil éteres comercializados por Gattefosse Corporation con el nombre comercial Transcutol; una mezcla de glicéridos poliglicosilados saturados C₈-C₁₈ que tienen un punto de fusión dentro de un intervalo de aproximadamente 42-48°C y un HLB dentro de un intervalo de aproximadamente de 8 a 16 tal como los comercializados por Gattefosse Corporation con los nombres comerciales Gelucire 48/09, Gelucire 44/14 y Gelucire 42/12; y mezclas de los mismos en diversas proporciones. Por ejemplo, cuando se usa un polietilenglicol puede comprender una fracción sólida de peso molecular más elevado y una fracción líquida de peso molecular más bajo, actuando esta última como plastificante.

En una realización de la invención, la especie biológicamente activa puede estar presente en la composición de liberación inmediata en una cantidad de desde aproximadamente el 0,5% hasta aproximadamente el 50% en peso, preferiblemente desde el 2 hasta el 40% en peso, más preferiblemente desde el 5 hasta el 30% en peso, de la composición. Como entenderá fácilmente el experto en la técnica, la liberación inmediata o rápida es una característica que puede variar de manera significativa de fármaco a fármaco y de una carga de fármaco a otra. Para el propósito de la presente invención, liberación inmediata significa una liberación de al menos el 60% del fármaco en condiciones fisiológicas (pH, temperatura) en un plazo de como máximo 30 minutos, preferiblemente como

máximo 15 minutos, más preferiblemente como máximo 10 minutos, de cargas de fármaco dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta el 40%, preferiblemente desde el 10% hasta el 30% en peso, de la composición farmacéutica.

5 Según esta invención, la composición farmacéutica de liberación inmediata puede comprender opcionalmente además uno o más de otros fármacos diferentes del fármaco que tiene escasa solubilidad en agua, pero que pertenece preferiblemente a la misma clase terapéutica, en particular cuando se desea terapia farmacológica de combinación.

10 Como un resumen, según la invención, la liberación rápida de fármacos escasamente solubles puede lograrse cargando las moléculas de fármaco en un material portador de sílice con porosidad y orden estructural específicos. Existe un intervalo de diámetro de poro óptimo de materiales de sílice con el fin de lograr esta liberación rápida. El tamaño de poro óptimo está en el intervalo de aproximadamente 6 a 14 nm. Se prefieren portadores de sílice con un diámetro de poro medio dentro de este intervalo, y que tengan una distribución de tamaño de poro estrecha.

15 Puede evaluarse si un material de sílice es apropiado para la aplicación de liberación de fármaco rápida basándose en la isoterma de adsorción de nitrógeno a -196°C . Los materiales de sílice apropiados muestran bucles de histéresis de tipo H1, según la clasificación de la Unión internacional de química pura y aplicada (IUPAC) (Sing *et al.* en Pure Appl. Chem, (1985) 57(4):603), que son características de adsorbentes con una distribución estrecha de poros tubulares de extremo abierto, uniformes. Los materiales de sílice que dan lugar a bucles de histéresis de tipo H2 o un bucle de histéresis mal definido deben considerarse inapropiados para la liberación de fármaco rápida.

Ejemplo 1

20 Se investigó la liberación de itraconazol (pureza por encima del 99%) de Janssen Pharmaceutica (Beerse, Bélgica) con dispersiones sólidas de diversos materiales zeolíticos. Tras la disolución completa de itraconazol en cloruro de metileno, se suspendieron SBA-15 (un material elaborado según la patente estadounidense n.º 6.592.764) o MCM-41 (una zeolita disponible comercialmente) y se agitó la mezcla durante 20 horas. A continuación, se eliminó el disolvente mediante evaporación rotatoria o secado por pulverización y se secó adicionalmente el polvo durante 48 horas a 40°C a presión reducida. Se prepararon de esta manera dispersiones sólidas que tenían una carga de fármaco del 20 % en peso. Con el fin de estudiar la liberación del principio activo, se suspendieron las dispersiones sólidas en líquido gástrico simulado (definido según la Farmacopea estadounidense XXV) a 37°C con agitación. A intervalos de tiempo específicos, se midió la concentración del principio activo en el medio de disolución usando cromatografía de líquidos de alto rendimiento (HPLC). Todos los experimentos se realizaron por triplicado.

30 Se determinaron concentraciones de itraconazol usando un método de HPLC isocrático. El sistema de HPLC consistía en una bomba de HPLC Lachrom® L-7100, un inyector automático modelo L-7200 equipado con un bucle de 100 μl , un detector de UV modelo L-7420 ajustado a 257 nm y una interfaz D-7000, todo de Merck (Darmstadt, Alemania). Se monitorizaron las señales UV y se integraron los picos usando el software D-7000 HSM. Se realizaron todas las separaciones cromatográficas a temperatura ambiente. Se empaquetó la columna de 12,5 x 0,4 cm con LiChrospher® 100 RP-18 (5 μm) (también de Merck, Darmstadt, Alemania). Se filtró la fase móvil, que consistía en acetonitrilo / hidrogenosulfato de tetrabutilamonio 0,01 N (55:45 volumen/volumen), a través de un filtro de membrana (0,45 μm) y se desgasificó mediante ultrasonificación antes de su uso. La velocidad de flujo ascendió a 1 ml/minuto.

40 La figura 1 muestra la disolución de itraconazol en líquido gástrico simulado a partir de dispersiones sólidas compuestas por el 20% de fármaco y el 80% de o bien SBA-15 o bien MCM-41. En el caso de SBA-15, la tasa de liberación (aproximadamente el 68% tras 10 minutos) así como la cantidad máxima de fármaco disuelto es significativamente más alta que en el caso de MCM-41.

REIVINDICACIONES

1. Uso de un material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado para la liberación inmediata de un fármaco escasamente soluble, en el que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado es SBA-15 que tiene una mesoestructura en panal de abeja hexagonal en dos dimensiones (P6mm), altamente ordenada, tiene espacios d(100) de 7,45 - 45 nm, tiene un grosor de pared de 3,1 a 6,4 nm, que tras calcinación a 500°C tiene un área superficial de BET de 690 a 1040 m²/g, volúmenes de poro de hasta 2,5 cm³/g y tiene un tamaño de poro en el intervalo de 6 nm a 14 nm; dicho fármaco escasamente soluble se clasifica como perteneciente a la clase II o la clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutica, en el que el peso molecular de dicho fármaco escasamente soluble está entre aproximadamente 200 y 1.000, siempre que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado se obtenga en ausencia de una biomolécula formadora de plantillas de éster de polietilenglicol de alfa-tocoferol; en el que la liberación inmediata significa una liberación de al menos el 60% del fármaco en condiciones fisiológicas (pH, temperatura) en un plazo de como máximo 30 minutos para cargas de fármaco dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta el 40% en peso de una composición farmacéutica que comprende dicho fármaco escasamente soluble cargado en dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado.
2. Uso según la reivindicación 1, en el que el material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado tiene un tamaño de poro en el intervalo de 6 nm a 10 nm.
3. Uso según la reivindicación 1 o la reivindicación 2, en el que la solubilidad en agua de dicho fármaco escasamente soluble está por debajo de 2,5 mg/ml.
4. Uso según una cualquiera de las reivindicaciones 1 a 3, en el que dicho fármaco escasamente soluble se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, nimodipino, ácido flufenámico, furosemida, ácido mefenámico, bendroflumetiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, nitrendipino, itraconazol, saperconazol, troglitazona, prazosina, atovacuona, danazol, glibenclamida, griseofulvina, ketoconazol, carbamazepina, sulfadiazina, florfenicol, acetohexamida, ajmalina, benzobromarona, benzoato de bencilo, betametasona, cloranfenicol, clorpropamida, clortalidona, clofibrato, diazepam, dicumarol, digitoxina, etotoína, glutetimida, hidrocortisona, hidroflumetiazida, hidroquinina, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, kelina, nitrazepam, nitrofurantoína, Novalgin, oxazepam, papaverina, fenilbutazona, fenitoína, prednisolona, prednisona, reserpina, espirolactona, sulfabenzamida, sulfadimetoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxipiridazina, succinilsulfatiazol; sulfametizol, sulfametoxazol, sulfafenazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulpirida, testosterona, diaminopirimidinas, trimetoprima, diaveridina, ormetoprima y pirimetamina.
5. Composición farmacéutica de liberación inmediata que comprende un fármaco escasamente soluble cargado en un material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado, en la que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado es Spa-15 que tiene una mesoestructura en panal de abeja hexagonal en dos dimensiones (P6mm), altamente ordenada, tiene espacios d(100) de 7,45 - 45 nm, tiene un grosor de pared de 3,1 a 6,4 nm, que tras calcinación a 500°C tiene una área superficial de BET de 690 a 1040 m²/g, volúmenes de poro de hasta 2,5 cm³/g y tiene un tamaño de poro en el intervalo de 6 nm a 14 nm; y dicho fármaco escasamente soluble se clasifica como perteneciente a la clase II o clase IV del sistema de clasificación biofarmacéutica, y en la que el peso molecular de dicho fármaco escasamente soluble está entre aproximadamente 200 y 1.000; siempre que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado se obtenga en ausencia de una biomolécula formadora de plantillas de éster de polietilenglicol de alfa-tocoferol, en la que la liberación inmediata significa una liberación de al menos el 60% del fármaco en condiciones fisiológicas (pH, temperatura) en un plazo de como máximo 30 minutos de cargas de fármaco dentro de un intervalo de desde aproximadamente el 5% hasta el 40% en peso de dicha composición farmacéutica.
6. Composición farmacéutica según la reivindicación 5, en la que dicho material de sílice mesoporosa sustancialmente ordenado tiene un tamaño de poro en el intervalo de 6 nm a 10 nm.
7. Composición farmacéutica según la reivindicación 5 o la reivindicación 6, en la que la solubilidad en agua de dicho fármaco escasamente soluble está por debajo de 2,5 mg/ml.
8. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 7, en la que dicho fármaco escasamente soluble se selecciona del grupo que consiste en clorotiazida, hidroclorotiazida, nimodipino, ácido flufenámico, furosemida, ácido mefenámico, bendroflumetiazida, benzotiazida, ácido etacrínico, nitrendipino, itraconazol, saperconazol, troglitazona, prazosina, atovacuona, danazol, glibenclamida, griseofulvina, ketoconazol, carbamazepina, sulfadiazina, florfenicol, acetohexamida, ajmalina, benzobromarona, benzoato de bencilo, betametasona, cloranfenicol, clorpropamida, clortalidona, clofibrato, diazepam, dicumarol, digitoxina, etotoína, glutetimida, hidrocortisona, hidroflumetiazida, hidroquinina, indometacina, ibuprofeno, ketoprofeno, naproxeno, kelina, nitrazepam, nitrofurantoína, Novalgin, oxazepam, papaverina, fenilbutazona, fenitoína, prednisolona, prednisona, reserpina, espirolactona, sulfabenzamida,

sulfadimetoxina, sulfamerazina, sulfametazina, sulfametoxipiridazina, succinilsulfatiazol, sulfametizol, sulfametoxazol, sulfafenazol, sulfatiazol, sulfisoxazol, sulpirida, testosterona, diaminopirimidinas, trimetoprima, diaveridina, ormetoprima y pirimetamina.

- 5 9. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que dicho fármaco escasamente soluble está presente en una cantidad de desde el 0,5% hasta el 50% en peso de la composición.
10. Composición farmacéutica según cualquiera de las reivindicaciones 5 a 8, en la que dicho fármaco escasamente soluble está presente en una cantidad de desde el 5% hasta el 30% en peso de la composición.

10

FIGURA 1

