(19) OFICINA ESPAÑOLA DE PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

(11) Número de publicación: **2 657 822**

(51) Int. CI.:

C01B 33/14 (2006.01)
C01B 33/143 (2006.01)
A61K 47/02 (2006.01)
C01B 33/18 (2006.01)
C01B 33/193 (2006.01)

(12) TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA T3

(86) Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **25.04.2012 PCT/EP2012/001769**

(87) Fecha y número de publicación internacional: **22.11.2012 WO12156023**

(96) Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **25.04.2012 E 12717608 (9)**

(97) Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2707329**

(54) Título: **Proceso para producir un material inorgánico particulado**

(30) Prioridad:

13.05.2011 EP 11003961

(45) Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
07.03.2018

(73) Titular/es:

MERCK PATENT GMBH (100.0%)
Frankfurter Strasse 250
64293 Darmstadt, DE

(72) Inventor/es:

MAIO, MARIO;
BREININGER, EUGENIA;
CABRERA PEREZ, KARIN;
LANG, ULRICH;
PETERS, BENJAMIN;
PUCHERT, THOMAS;
SAAL, CHRISTOPH y
SCHULZ, MICHAEL

(74) Agente/Representante:

CARVAJAL Y URQUIJO, Isabel

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

Proceso para producir un material inorgánico particulado

La presente invención se refiere a un proceso para producir un material inorgánico particulado, el material que se puede obtener por dicho proceso, un sistema de administración de liberación modificada que comprende el material y el uso del material para la administración de un agente bioactivo.

Los materiales inorgánicos están suscitando un gran interés en el campo de la ciencia biomédica en los últimos años. Tradicionalmente se han utilizado dos rutas principales para tomar fármacos: administración oral y por inyección.

Las terapias tradicionales se caracterizan por un incremento de la concentración en plasma del fármaco cuando se toma el medicamento, seguido de una disminución, lo que lleva a un comportamiento sinusoidal de la concentración en plasma del fármaco respecto del tiempo.

Los materiales inorgánicos, especialmente los biocerámicos, tienen cierta porosidad que se puede utilizar para administrar fármacos incluyendo sustancias sintetizadas químicamente tales como, por ejemplo, ibuprofeno o nimodipina, pero también sustancias derivadas biológicamente tales como, por ejemplo, para la liberación de factores de crecimiento o proteínas. Unos posibles candidatos como reservorios biocerámicos donde se pueden confinar fármacos son especialmente los materiales mesoporosos ordenados a base de sílice.

Dichos materiales se caracterizan por tener grandes áreas superficiales específicas, sistemas de poros ordenados, y distribuciones estrechas de tamaños de poro. Además, se ha informado que dichos materiales mesoporosos son excelentes candidatos para utilizar en la nanotecnología para ingeniería tisular, porque muestran la capacidad de desempeñarse como sistemas de administración controlada de un amplio rango entre fármacos y promover la regeneración del tejido óseo.

Dependiendo de su tamaño de poro, los materiales inorgánicos se pueden clasificar como microporosos, mesoporosos o macroporosos. Dentro del significado de la presente solicitud, se entiende que los materiales microporosos tienen un tamaño de poro < 2 nm, se entiende que los materiales mesoporosos tienen un tamaño de poro de entre 2 y 100 nm y se entiende que los materiales macroporosos tienen un tamaño de poro > 100 nm.

En los años recientes, los materiales porosos ordenados se han estado estudiando cada vez más para usarlos como sistemas de administración de fármacos. Entre dichos materiales mesoporoso, la sílice posee un interés específico.

Un enfoque principal para el uso de sílice mesoporosa para la formulación de sistemas de administración de fármacos consiste en incrementar la velocidad de disolución de ingredientes farmacéuticamente activos poco solubles en agua o insolubles en agua. Los ingredientes farmacéuticamente activos poco solubles o insolubles en agua usualmente tienen una biodisponibilidad muy baja debido a su poca solubilidad en fluidos del sistema digestivo, causando una absorción incompleta. La razón del uso de sílice mesoporosa en sistemas de administración de fármacos es el incremento de la velocidad de disolución de los ingredientes farmacéuticamente activos poco solubles en agua o insolubles en agua y de esa manera la mejora de su biodisponibilidad.

Los materiales mesoporosos ordenados, que se han estudiado extensamente, son por ejemplo MCM-41 (*Mobil Composition of Matter* número 41) y SBA-15 (*Santa Barbara Amorphous* número 15). SBA-15 fue descrito por primera vez por Zhao y colaboradores y es el resultado de un procedimiento de conformación a un patrón basado en una disposición hexagonal de copolímeros de bloques anfifílicos (D. Y. Zhao y colaboradores: *Triblock copolymer syntheses of mesoporous silica with periodic 50 to 300 angstrom pores, Science* 279 (1998) 548-552). MCM-41 se obtiene porque unas moléculas de tensioactivo de alquilamonio de cadena larga actúan como plantilla (J. S. Beck y colaboradores: *A nuevo family of mesoporous molecular sieves prepared with liquid-crystal templates, J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834-10843). Típicamente, el diámetro de poro varías entre 2 y 6 nm para el MCM-41 y entre 4 y 13 nm para el SBA-15. Además del sistema de mesoporos bien definido, SBA-15 tiene un sistema de poros complementario que comprende microporos (tamaño de poro < 2 nm). Dichos microporos están situados en las paredes entre mesoporos adyacentes y no atraviesan la pared; los mismos constituyen poros sin salida (J. S. Beck y colaboradores: *A nuevo family of mesoporousmolecular sieves prepared with liquid-crystal templates, J. Am. Chem. Soc.* 114 (1992) 10834-10843).

EP 1298097 A1 divulga un proceso para elaborar material inorgánico de dióxido de silicio que comprende mesoporos y macroporos. El material que se obtiene es monolítico, es decir un bloque con la estructura del recipiente de reacción en el cual se realiza la elaboración.

Vallet-Regi y colaboradores fueron unos de los primeros en explorar las propiedades de liberación de fármacos de dichos materiales en un intento por prolongar la liberación del ibuprofeno usando MCM-41 como vehículo (M. Vallet-

Regi y colaboradores: *A nuevo property of MCM-41: drug delivery system, Chem. Mater.* 13 (2001) 308-311). La cinética de la liberación de fármacos desde los vehículos de sílice mesoporosa es dependiente de varias características del material que incluyen el tamaño de poro (P. Horcajada y colaboradores: *Influence of pore size of MCM-41 matrices on drug delivery rate, Microporous Mesoporous Mater.* 68 (2004) 105-109), conectividad de los poros (J. Andersson y colaboradores: *Influences of material characteristics on ibuprofen drug loading and release profiles from ordered micro- and mesoporous silica matrices, Chem. Mater.* 16 (2004) 4160-4167) y la composición química de la superficie de la sílice (B. Muñoz y colaboradores: *MCM-41 organic modification as drug delivery rate regulator, Chem. Mater.* 15 (2003) 500-503).

WO 2006/026840 A2 divulga un sistema de administración de liberación controlada donde se utiliza sílice amorfa mesoporosa no fibrosa como matriz de un vehículo para la liberación de compuestos bioactivos y donde dicha matriz del vehículo además comprende microporos con una media del tamaño dentro del rango entre 0,4 y 2,0 nm.

WO 2005/000740 A2 divulga un material de sílice cristalina mesoporosa que comprende un andamiaje de microporos del tipo de la zeolita (designado como unidades de construcción de tamaño del orden de nanómetros), que no origina una difracción del tipo de Bragg en la difracción de rayos X, y su uso para administración de fármacos.

Z. G. Shi y colaboradores describen partículas de sílice mesoporosa para la administración de fármacos que, además de los mesoporos, además contienen macroporos (Z. G. Shi y colaboradores: *Drug delivery devices based on macroporous silica spheres, Micropor. Mesopor. Mater.* 126 (2011) 826-831). Debido a sus macroporos penetrables, los mesoporos de dicho material se pueden cargar suficiente y eficientemente con fármaco.

Las partículas de sílice descritas por dicha publicación de Z. G. Shi y colaboradores se producen usando una técnica de sol-gel en combinación con un método de emulsión y separación de fases según lo descrito por Z. G. Shi y colaboradores en 2008 (Z. G. Shi y colaboradores: *Synthesis and characterization of hierarchically porous silica microspheres with penetrable macroporos and tunable mesopores, Micropor. Mesopor. Mater.* 116 (2008) 701). En resumen, una solución que contiene tetraetoxiortosilicato (TEOS), óxido de polietileno y ácido clorhídrico se mezcla y se agita y el etanol que se obtiene como resultado de la hidrolización del TEOS se elimina por bombeo al vacío durante 4 h. Luego, la solución que se obtiene como resultado se dispersa en aceite parafina sometido a agitación vigorosa. Veinte horas después, el producto que se obtiene como resultado se lavó repetidamente con etanol y agua y luego se calcinó durante 2 h a 600°C. La sílice calcinada que se obtiene se clasificó por tamaños usando elutriación en líquido que incluye los pasos de dispersar las partículas de sílice en agua por tratamiento con ultrasonido durante 5 min, permitir que las partículas se hundan en la dispersión dejándola en reposo durante 2 horas, y descartar la solución acuosa superior que contiene las partículas pequeñas. Dicha clasificación por tamaño se repitió cinco veces y se recolectaron las partículas.

Como se dijo anteriormente, la combinación de mesoporosidad con macroporosidad en las partículas de sílice es ventajosa para la carga y liberación del fármaco. Sin embargo, como se describió antes, el método para producir dicho material es complicado y requiere una multitud de pasos diferentes tales como los pasos de bombeo al vacío, formación de partículas en aceite de parafina, lavado repetido y clasificación por tamaño de las partículas. Por lo tanto, existe la necesidad de disponer de un método de producción más simplificado de partículas de sílice mesoporosa, que también comprendan macroporos.

En la presente invención se ha descubierto que un material inorgánico particulado compuesto de óxido de silicio, donde el material particulado comprende mesoporos y macroporos, se puede proveer fácilmente por un proceso que comprende los siguientes pasos:

(a) disolver un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y un precursor de un agente disolvente de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto metalorgánico (véase el paso b);

(b) mezclar un compuesto metalorgánico o una mezcla de compuestos metalorgánicos que contiene ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;

(c) solidificar la mezcla mediante una transición sol-gel, preparando un gel que tiene dos dominios de fases tridimensionales interconectados, uno de los cuales es rico en solvente y el otro rico en el componente inorgánico en el cual están contenidos los poros superficiales;

(d) desintegrar el gel para obtener partículas;

(e) liberar el agente disolvente de la matriz de su precursor, mediante lo cual el agente disolvente de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico;

(f) eliminar el solvente mediante un secado por evaporación y/o tratamiento térmico; y preferiblemente

(g) calcinar las partículas para formar el material poroso.

Por lo tanto, la invención se refiere a un proceso para producir un material inorgánico particulado compuesto de óxido de silicio, donde el material particulado comprende mesoporos y macroporos y el proceso incluye los siguientes pasos:

(a) disolver un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y un precursor de un agente disolvente de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto metalorgánico (véase el paso b);

(b) mezclar un compuesto metalorgánico o una mezcla de compuestos metalorgánicos que contiene ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;

(c) solidificar la mezcla mediante una transición sol-gel, preparando un gel que tiene dos dominios de fases tridimensionales interconectados, uno rico en solvente y el otro rico en el componente inorgánico en el cual están contenidos los poros superficiales;

(d) desintegrar el gel para obtener partículas;

(e) liberar el agente disolvente de la matriz de su precursor, mediante lo cual el agente disolvente de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico;

(f) eliminar el solvente mediante un secado por evaporación y/o tratamiento térmico.

En una forma de realización preferida de la invención el proceso que se mencionó anteriormente que comprende los pasos (a) a (f) además comprende el paso (g) de calcinar las partículas.

El proceso de la invención permite obtener un material particulado con una media del diámetro de entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 2000 µm, preferiblemente entre aproximadamente 1 µm y 1000 µm y más preferiblemente entre aproximadamente 1 µm y 500 µm.

De manera ventajosa, todos los pasos del proceso se pueden llevar a cabo en el mismo recipiente de reacción (reacción en un punto), mientras que el proceso descrito en el arte anterior incluye un paso de emulsificación, que requiere distribuir la solución que contiene el polímero soluble en agua (óxido de polietileno) y el compuesto metal-orgánico (TEOS) en un recipiente diferente que contiene aceite de parafina. Preferiblemente, el recipiente que se utiliza para el proceso se puede cerrar, lo que permite la acumulación de una presión de vapor saturado, de manera tal que la liberación del agente disolvente de la matriz de su precursor se puede llevar a cabo de una manera fácil y eficiente en cuanto al tiempo según se describe más adelante. Sorprendentemente, el proceso de la invención permite obtener un material particulado con una distribución uniforme de tamaños de partícula, que se puede ajustar a los requerimientos mediante el control de las condiciones del proceso. De manera ventajosa, se pueden evitar los pasos de clasificación por tamaño que demandan mucho tiempo y son costosos así como la pérdida de material causada por dichos pasos de clasificación.

El proceso de la invención se basa en el método sol-gel clásico tal como se lo conoce en el arte, que en principio consiste en la formación de un gel del compuesto metalorgánico por polimerización en las condiciones apropiadas. Cuando un compuesto metalorgánico con ligandos hidrolizables se hidroliza mezclando con una solución acuosa ácida del polímero soluble en agua o alguna otra fase formadora de poros, la subsiguiente reacción sol-gel da como resultado la formación de un gel solidificado en el cual hay dominios de fases separados, uno rico en solvente y el otro rico en sílice (esqueleto del gel, matriz). Después de la solidificación de la solución, el gel se estaciona, liberando del precursor al agente disolvente de la matriz. El agente disolvente de la matriz permite obtener una disolución y re-precipitación de la pared interior, para dar como resultado la pérdida de los poros más pequeños y un incremento de los poros de mayor tamaño creando de esa manera unos mesoporos con una distribución estrecha.

Antes de continuar con la solidificación, el esqueleto del gel se desintegra en partículas. Dicho paso de desintegración se puede llevar a cabo por agitación, por ejemplo, con un agitador, una mezcladora de alto esfuerzo de cizalla (por ejemplo Ultraturrax®) o por ultrasonido. Los tamaños y la distribución de tamaños de partícula se pueden controlar sobre un amplio rango ajustando el tiempo de inicio de la desintegración y/o la velocidad de agitación. Sorprendentemente se ha descubierto que se pueden obtener distribuciones de los tamaños de partícula muy uniforme mediante el control de dichos parámetros. Por lo tanto, el proceso de la invención ofrece además un método simple para producir partículas con una distribución de tamaños uniforme de manera tal que se puedan evitar los sucesivos pasos de clasificación que se describen en el arte anterior.

Preferiblemente, el esqueleto del gel se transfiere y homogeneiza hasta obtener un material particulado usando un agitador. El tamaño de partícula y la distribución de tamaños de partícula se pueden controlar seleccionando las condiciones del proceso, especialmente el período de tiempo transcurrido entre la separación de fases y la agitación

así como la velocidad y el tamaño del agitador. En principio, la formación de partículas con a pequeño tamaño y una distribución estrecha de tamaños de partícula es promovida por los períodos de tiempo cortos entre la separación de fases y la agitación y por el uso de un agitador con hojas más grandes mientras que los mayores tamaños de partícula son promovidos por el aumento del período de tiempo transcurrido entre la separación de fases y la agitación y el uso de un agitador con hojas más pequeñas.

Los períodos de tiempo típicos entre la separación de fases y la agitación se encuentran dentro del rango entre 15 y 120 minutos. Por ejemplo, si el período de tiempo transcurrido entre la separación de fases y la agitación es de 15 minutos, y se utiliza un agitador con una hoja grande, se obtiene un material con un tamaño medio de partícula de aproximadamente 11 µm y una distribución estrecha de tamaños de partícula (d_{10}: 5 µm, d_{50}: 11 µm, d_{90}: 211 µm), si el período de tiempo es de aproximadamente 120 minutos se obtiene un tamaño medio de partícula de aproximadamente 200 µm y una distribución de tamaños de partícula más amplia (d_{10}: 5µm, d_{50}: 216 µm, d_{90}: 956 µm).

En el proceso de la presente invención, para controlar la porosidad del material se utilizan un polímero soluble en agua apropiado para inducir la formación de poros por un proceso de separación de fases u otros agentes formadores de poros. Los agentes formadores de poros tienen una considerable solubilidad en agua y solventes mixtos de agua y alcohol y se deben disolver uniformemente en la mezcla de solventes que se genera durante la reacción de hidrólisis del compuesto metalorgánico que contiene ligandos hidrolizables. Es deseable que los agentes formadores de poros que se pueden utilizar como parte de la fase formadora de poros para producir el material poroso de acuerdo con la invención tengan una considerable solubilidad en agua y en solventes mixtos de agua y alcohol. Los mismos se deben disolver uniformemente en la mezcla de solventes que se genera durante la reacción de hidrólisis del compuesto metalorgánico que contiene ligandos hidrolizables, tal como, por ejemplo, alcóxido de silicio.

Los polímeros solubles en agua que son apropiados para inducir la formación de poros son, por ejemplo, sales poliméricas tales como poli(estirenosulfonato de sodio) o poli(estirenosulfonato de potasio), ácidos poliméricos que pueden disociarse para dar polianiones tales como poli(ácido acrílico), bases poliméricas que pueden disociarse para dar policationes tales como poli(alilamina) o poli(etilenimina), polímeros no iónicos con oxígeno en grupos éter en la cadena principal tales como el óxido de polietileno), polímeros no iónicos con unidades lactona en la cadena lateral tal como la poli(vinilpirrolidona) son ejemplos apropiados. Los polímeros preferidos son los tensioactivos no iónicos tales como los derivados éter del polioxietileno, especialmente aquellos que contienen un residuo alquilo, arilo, alquilarilo (por ejemplo un alquilfenilo), o arilalquilo (por ejemplo fenilalquilo). También se pueden usar tensioactivos no iónicos que poseen residuos polioxipropileno como unidad hidrofílica, como por ejemplo polioxipropileno alquil éteres. Los tensioactivos que contienen óxido de polietileno preferidos son aquellos que se derivatizan con un grupo alquilo lipofílico con entre 8 y 20 C átomos, o con un grupo arilo lipofílico que puede estar sustituido con uno o varios grupos alquilo, y que tiene entre 6 y 25 átomos de C en total. Algunos ejemplos de dichos últimos tensioactivos que contienen grupos óxido de polietileno son polioxietileno nonilfenil éter, polioxietileno octilfenil éter, o polioxietileno (1,1,3,3-tetrametilbutil)-fenil éter. Sin embargo, dichos ejemplos no son taxativos.

Se puede utilizar el sistema del balance hidrofílico-lipofílico (HLB) para facilitar una estimación del comportamiento de los tensioactivos noiónicos, y se puede utilizar como regla general para intercambiar diferentes tensioactivos no iónicos. La cantidad de tensioactivo noiónico que se debe agregar varía, dependiendo del tipo de dicho tensioactivo no iónico y también del tipo y la cantidad del alcóxido de metal que se agregue, pero puede ser de entre 1,0 y 10,0 g, preferiblemente entre 1,5 y 6,0 g, por cada 10 g del alcóxido de metal.

El tensioactivo no iónico tiene la función de inducir al mismo tiempo tanto la conversión sol-gel como la separación de fases. Mientras está gelatinizando, el sistema de reacción se separa en una fase rica en solvente y una fase rica en sílice. De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, la misma se refiere al proceso descrito, donde el agente formador de poros es el tensioactivo no iónico.

El compuesto metalorgánico se puede aplicar hidrolizando alcóxidos de metal, cloruros de metal, sales de metal o compuestos coordinados. En este proceso, se utiliza un polímero orgánico, que es compatible con la solución del alcóxido de metal o su polímero, y que sufre una separación de fases durante el paso de hidrólisis-polimerización. Este método comprende preparar un gel que tiene una fase rica en solvente capaz de dar macroporos con un tamaño no menor de aproximadamente 100 nanómetros, por conversión sol-gel en presencia de un agente formador de poros, y finalmente secando y calcinando el material. Los materiales porosos inorgánicos que se producen mediante este proceso tienen macroporos abiertos conectados. Algunos ejemplos de agentes formadores de poros divulgados en dichos documentos que también se pueden agregar a la mezcla de gelatinización para modificar el tamaño de los macroporos son los alcoholes alquílicos inferiores como metanol o etanol. En la presente invención se utiliza el método sol-gel para controlar el tamaño de poro del material poroso inorgánico.

Como materias primas se utilizan compuestos metalorgánicos con un ligando hidrolizable como los alcóxidos de metal con agregado de sustancias químicas apropiadas para dar como resultado la formación de estructuras características con fases separadas en las cuales la fase rica en solvente formadora de poros se convierte en los

macroporos del material de gel seco: dichas materias primas y las condiciones necesarias para hidrolizar dichas materias primas son conocidos en el arte. Los alcóxidos de metal preferidos son los alcóxidos de silicio, que pueden incluir, por ejemplo, tetrametoxisilano (TMOS), tetraetoxisilano (TEOS), metiltrimetoxisilano, etiltrimetoxisilano y vinil trimetoxisilano. Sin embargo, dichos ejemplos no son taxativos. Otros alcóxidos de metal apropiados u otros compuestos de metales apropiados, incluyendo a las mezclas de dichos compuestos, son conocidos en el arte.

Las condiciones se seleccionan de manera tal de hidrolizar el compuesto de metal con un grupo funcional hidrolizable y causar la polimerización del compuesto de metal. Al mismo tiempo se inducen la transición sol-gel de la solución de reacción y la separación de fases en una fase rica en solvente y una fase rica en el compuesto de metal (fase del esqueleto). Para los alcóxidos de silicio como compuestos de metal con un grupo funcional hidrolizable la hidrólisis se realiza en un medio ácido. En dicho caso se prefieren los ácidos orgánicos o inorgánicos diluidos. Se prefiere especialmente el uso de ácido acético, ácido clorhídrico o ácido nítrico usando concentraciones entre 1 mmol/l y 2 mol/l. Otros medios ácidos apropiados para llevar a cabo la hidrólisis de alcóxidos de silicio son conocidos en el arte. Los reactivos apropiados para la hidrólisis de otros compuestos metalorgánicos también son conocidos en el arte.

El proceso de la presente invención incluye además un precursor, es decir un precursor de un agente disolvente de la matriz, que se utiliza para controlar la mesoporosidad del material. El uso de un precursor permite realizar su agregado desde el inicio, de manera tal que el precursor se disuelva y quede disuelto durante la transformación sol-gel. La liberación del agente disolvente de la matriz se puede inducir más adelante, por ejemplo por calentamiento, lo que permite obtener la liberación del agente disolvente de la matriz por descomposición química (termólisis). Los agentes disolventes de la matriz que se deben liberar del precursor son sustancias básicas tales como el amoníaco. Los precursores que se pueden utilizar en la presente invención para liberar amoníaco son, por ejemplo, urea y amidas orgánicas tales como formamida, N-metilformamida, N,N,-dimetilformamida, acetamida, N-metilacetamida, y N,N-dimetilacetamida. Los precursores preferidos son compuestos con un grupo amido o un grupo alquil amido, de los cuales se prefiere especialmente la urea. Por lo tanto, una forma de realización de la invención tiene como objeto al proceso para producir el material inorgánico particulado, donde dicho precursor del agente disolvente de la matriz es un compuesto con un grupo amido o un grupo alquilamido, preferiblemente urea.

La cantidad del compuesto termolizable en el sistema de reacción de la presente invención puede variar, dependiendo del tipo de dicho compuesto.

La urea, por ejemplo, se puede utilizar en una cantidad entre 0,1 y 3 g, preferiblemente entre 0,2 y 2 g, por cada 10g del sistema de reacción (sistema de reacción = suma de todos los ingredientes). La temperatura de calentamiento para la termólisis de la urea puede encontrarse entre 60°C y 200°C. Es preferible ejecutar el paso de termolización en un recipiente cerrado para aumentar la presión de vapor del producto saturado termolizado y para hacer que el solvente llegue rápidamente un estado estacionario del valor de pH. Después de la termólisis, el pH del solvente es preferiblemente de entre 8,0 y 11,0. El tiempo después del cual la estructura de poros del gel permanece sustancialmente constante en las condiciones de procesamiento depende del tipo del precursor para el agente disolvente de la matriz y de las condiciones que se apliquen (por ejemplo la temperatura); cuando se utiliza urea como precursor para el agente disolvente de la matriz, el tiempo necesario típicamente es de entre 30 minutos (por ejemplo a 200 °C) y 30 días (por ejemplo a 60°C). Preferiblemente el gel se trata con urea a 110°C durante aproximadamente 4 horas lo que permite obtener un material mesoporoso con un tamaño de poro de aproximadamente 10-13 nm.

Después del paso de estacionamiento del gel por su interacción con el agente disolvente de la matriz que se ha liberado del precursor y antes de eliminar el solvente del gel solidificado el esqueleto del gel solidificado parcialmente se desintegra para dar partículas por medios apropiados, preferiblemente por agitación con un agitador.

Por lo tanto, una forma de realización preferida adicional de la invención tiene como objeto al proceso para producir el material inorgánico particulado, donde el paso (e) se ejecuta por agitación con un agitador, una mezcladora de alto esfuerzo de cizalla o por ultrasonido. Muy poco después de la separación de fases el gel aún es blando lo que posiblemente podría permitir el uso de un tratamiento con ultrasonido para la formación de partículas.

Los pasos de preparación finales para la fabricación de los materiales porosos particulados inorgánicos de acuerdo con la presente invención incluyen un paso de enjuague opcional, por ejemplo con agua, un paso de secado, y un paso de calcinación. Típicamente, el secado se realiza a temperaturas entre 20 y 80°C; este paso se puede facilitar usando un horno con circulación de aire o aplicando presión reducida.

La calcinación típicamente se realiza a temperaturas finales de entre 400 y 900°C durante entre una y varias horas. La temperatura final se alcanza usando un programa de temperatura, típicamente elevando la temperatura a entre 50 y 200°C por hora.

El tamaño de poro de los macroporos se determina usando porosimetría con mercurio. También es posible estimar

las dimensiones de los poros a partir de microfotografías electrónicas de barrido (SEM). El tamaño de poro de los mesoporos y su área superficial específica se determinan usando mediciones por adsorción/ desorción de nitrógeno (método BET) que se llevan a cabo siguiendo protocolos estándar.

Las partículas de sílice con mesoporos así como macroporos que se describen en el arte anterior se preparan usando un técnica de emulsión (Z. G. Shi y colaboradores (2008), véase lo anterior), mientras que las partículas que se obtienen por el proceso de la presente invención se forman por desintegración de un gel después de la separación de fases. La emulsificación permite obtener gotas esféricas del gel, que se aíslan y secan, lo que da como resultado un material particular con una forma esférica. En el proceso de la presente invención no se utiliza la emulsificación para formar las partículas sino desintegración, y, por lo tanto, permite obtener un nuevo producto particulado, que es diferente del producto del arte anterior por lo menos porque tiene una forma de partícula diferente. Por lo tanto, la invención también se refiere a un nuevo material inorgánico particulado compuesto principalmente de óxido de silicio, donde el material particulado comprende macroporos y mesoporos, donde los macroporos tienen una media del diámetro > 0,1 µm y los mesoporos tienen una media del diámetro de entre 2 y 100 nm, que se puede obtener por el proceso de la presente invención según se lo describe aquí.

El material particulado que se puede obtener por el proceso tiene una media del diámetro de entre aproximadamente 1 µm y aproximadamente 2000 µm, preferiblemente entre aproximadamente 1 µm y 1000 µm y más preferiblemente entre aproximadamente 1 µm y 500 µm.

Además, una forma de realización preferida de la invención se refiere a dicho material particulado mesoporoso, donde dicho material tiene una forma irregular no esférica.

De manera ventajosa, el material que provee la presente invención se puede utilizar como agente formador de una matriz en un sistema de administración de liberación modificada para un agente bioactivo. Por lo tanto, la presente invención también se refiere a un sistema de administración de liberación modificada que comprende un agente bioactivo y material inorgánico particulado mesoporoso y macroporoso que se puede obtener de acuerdo con el proceso de la presente invención.

El agente bioactivo que puede estar presente en el sistema de liberación modificada puede ser cualquier sustancia química o proteína, con la capacidad de proveer un efecto biológico, fisiológico, o terapéutico, local o sistémico, en el sujeto al cual se le aplica. Algunos ejemplos preferidos de un agente bioactivo son fármacos, vitaminas o minerales. En términos de su actividad, el agente bioactivo, que puede estar presente en el sistema de liberación modificada, puede ser, por ejemplo un agente que actúa controlando o previniendo la infección o inflamación, aumentando el crecimiento celular y la regeneración de los tejidos, controlando el crecimiento tumoral, actuando como un analgésico, promoviendo la anti-adhesión a las células o intensificando el crecimiento óseo, entre otras funciones. Otros agentes bioactivos apropiados pueden incluir agentes antivirales, hormonas, anticuerpos, o proteínas terapéuticas. Aún otros agentes bioactivos incluyen profármacos, que son agentes que no son biológicamente activos cuando se administran pero que al ser administrados a un sujeto se convierten en agentes bioactivos mediante el metabolismo o por algún otro mecanismo. De acuerdo con una forma de realización preferida de la invención, el sistema de administración de liberación modificada contiene un fármaco. Por lo tanto, una forma de realización de la invención se refiere a un sistema de administración de liberación modificada, donde el agente bioactivo consiste en un fármaco.

Según se usa aquí, la expresión "liberación modificada " significa que la liberación del agente bioactivo del sistema de administración o una porción del mismo al suceder el contacto de la forma de dosificación o una porción de la misma con un medio líquido es diferente de la liberación del mismo agente bioactivo desde una formulación convencional de de liberación inmediata, donde la liberación está controlada principalmente por la solubilidad del agente bioactivo en el medio líquido. Por lo tanto, la liberación modificada incluye, pero de manera no taxativa, a: liberación acelerada (es decir una mayor velocidad de disolución), liberación sostenida, liberación extendida, liberación lenta, liberación retrasada y otras similares.

El material inorgánico particulado que comprende macroporos y mesoporos tal como el que se puede obtener por el proceso de la presente invención se puede usar especialmente para incrementar la disolución de los agentes bioactivos especialmente apropiados para incrementar la velocidad de disolución de agentes bioactivos poco solubles en agua o insolubles en agua. Se entiende que las sustancias poco solubles en agua tienen una solubilidad en agua < 10 mg/ml, en particular < 5 mg/ml y más en particular < 1 mg/ml, las sustancias prácticamente insolubles en agua o insolubles son aquellos con una solubilidad en agua que es < 0,1 mg/ml. En la presente solicitud, la expresión "solubilidad en agua" se refiere a la respectiva solubilidad medida a 25°C.

Por lo tanto, un objeto adicional de la presente invención se refiere a un sistema de liberación modificada que comprende un agente bioactivo y material inorgánico particulado mesoporoso y macroporoso que se puede obtener por el proceso de acuerdo con la presente invención, donde el agente bioactivo tiene una solubilidad en agua que es < 10 mg/ml, preferiblemente entre 0,1 mg/ml y 5 mg/ml y más preferiblemente < 1 mg/ml.

El sistema de liberación modificada de acuerdo con la presente invención contiene al agente bioactivo en una cantidad de entre 0,1 y 90% en peso, preferiblemente entre 0,2 y 75% en peso, más preferiblemente entre 5 y aproximadamente 40% en peso aún más preferiblemente entre 10 y 30% en peso. Por lo tanto, la invención también se refiere a un sistema de liberación modificada según se describe aquí, donde el agente bioactivo está presente en una cantidad de entre 0,1 y 90% en peso, preferiblemente entre 0,2 y 75% en peso, más preferiblemente entre 5 y 40% en peso, aún más preferiblemente entre 10 y 30% en peso.

El agente bioactivo se puede aplicar al material inorgánico particulado usando una técnica de carga conocida en el arte, por ejemplo, por adsorción en el material inorgánico desde una solución del agente bioactivo disuelto en un solvente apropiado, y subsiguiente separación, por impregnación del material inorgánico en estado húmedo con una solución concentrada del agente bioactivo en un solvente apropiado tal como, por ejemplo, etanol, CH_2Cl_2 o acetona y subsiguiente evaporación del solvente, mediante secado por aspersión de una mezcla de agente bioactivo en un solvente apropiado, por calentamiento de una mezcla del agente bioactivo y el material particulado o por carga del fármaco con fluidos supercríticos.

El sistema de liberación modificada se puede formular como una forma para administración oral, tópica o parenteral, preferiblemente como una forma para administración oral. Por lo tanto, la invención se refiere además al uso del sistema de liberación modificada según se describe aquí, donde dicho sistema es una forma para administración oral o tópica o parenteral.

Las formas apropiadas para administración oral incluyen comprimidos, cápsulas, polvos, grageas, suspensiones; las formas apropiadas para administración tópica incluyen ungüentos, cremas, suspensiones, lociones, polvos, soluciones, pastas, geles, sprays, aerosoles o aceites.

Si se utiliza una forma para administración se prefieren los oral, comprimidos, cápsulas y polvos; si se utiliza una forma para administración tópica, se prefieren los ungüentos, cremas, suspensiones y polvos. Por lo tanto, la invención también se refiere a un sistema de liberación modificada según se describe aquí, donde dicho sistema de liberación es una forma para aplicación oral, que consiste en comprimidos, cápsulas, polvo, o gragea, o una forma para administración tópica, que es un ungüento, una crema, una suspensión o un polvo y una forma para administración parenteral, que comprende micropartículas o es un implante.

El sistema de liberación modificada es apropiado para utilizar para la administración de por lo menos un agente bioactivo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano. Por lo tanto, la invención también se refiere al uso no terapéutico del sistema de liberación modificada según se describe aquí para la administración de por lo menos un agente bioactivo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

La invención también se refiere a un sistema de liberación modificada para la administración de por lo menos un agente bioactivo terapéuticamente activo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano, según se describe en la reivindicación 17.

Las formas de aplicación descritas anteriormente son bien conocidas en el arte. Por ejemplo, si el sistema de liberación modificada se encuentra en la forma de un comprimido o cápsula, el material inorgánico cargado con el agente bioactivo se puede combinar con un excipiente inerte no tóxico y farmacéuticamente aceptable para uso oral, tal como, por ejemplo, etanol, glicerol, agua y otros similares. Los polvos pueden estar compuestos por el material inorgánico cargado con el agente bioactivo en sí, que se pueden continuar desmenuzando, o se pueden preparar, por ejemplo, mezclando el compuesto inorgánico cargado con el agente bioactivo, que puede haber sido desmenuzado, con un excipiente farmacéutico que favorezca dicho desmenuzamiento, tal como, por ejemplo, un carbohidrato comestible, tal como, por ejemplo, almidón o manitol. De la misma manera, puede haber presente un saborizante, un conservante, un dispersante y una tintura.

Las cápsulas se pueden producir preparando una mezcla en polvo como se describió antes y llenando con la misma unas cápsulas hechas de gelatina. Antes de la operación de llenado se le pueden agregar a la mezcla en polvo agentes deslizantes y lubricantes, tales como, por ejemplo, ácido silícico altamente disperso, talco, estearato de magnesio, estearato de calcio o polietilenglicol en forma sólida. De la misma manera, se pueden agregar un desintegrante o solubilizante, tal como, por ejemplo, agar-agar, carbonato de calcio o carbonato de sodio, para mejorar la disponibilidad del medicamento después de haber tomado la cápsula.

Además, si se desea o de ser necesario, se pueden incorporar a la mezcla de la misma manera aglutinantes, lubricantes y desintegrantes así como tinturas apropiadas. Los aglutinantes apropiados incluyen almidón, gelatina, azúcares naturales, tales como, por ejemplo, glucosa o beta-lactosa, endulzantes hechos a partir de maíz, goma natural y sintética, tal como, por ejemplo, de acacia, tragacanto o alginato de sodio, carboximetilcelulosa, polietilenglicol, ceras, y otras similares. Los lubricantes que se utilizan en dichas formas de dosificación incluyen oleato de sodio, estearato de sodio, estearato de magnesio, benzoato de sodio, acetato de sodio, cloruro de sodio y otros similares. Los desintegrantes incluyen, sin restringirse a esto, almidón, metilcelulosa, agar, bentonita, goma

xantana y otros similares. Los comprimidos se formulan, por ejemplo, preparando una mezcla en polvo, granulando o prensando en seco la mezcla, agregando un lubricante y un desintegrante y prensando toda la mezcla para obtener comprimidos. La mezcla en polvo se prepara mezclando el agente activo cargado en un material inorgánico, que puede haber sido desmenuzado de alguna manera apropiada, con un diluyente o una base, como se describió antes, y opcionalmente con un aglutinante, tal como, por ejemplo, carboximetilcelulosa, un alginato, gelatina o polivinilpirrolidona, un retardante de disolución, tal como, por ejemplo, parafina, un acelerante de la absorción, tal como, por ejemplo, una sal cuaternaria, y/o un absorbente, tal como, por ejemplo, bentonita, caolín o fosfato dicálcico. La mezcla en polvo se puede granular humedeciéndola con un aglutinante, tal como, por ejemplo, un jarabe, una pasta de almidón, un mucílago de acadia o soluciones de celulosa o materiales poliméricos y se puede prensar a través de un tamiz. Como una alternativa a la granulación, la mezcla en polvo se puede realizar a través de una máquina tabletadora, para dar terrones no uniformes que se rompen para formar gránulos. Los gránulos se pueden lubricar por agregado de ácido esteárico, una sal estearato, talco o aceite mineral para impedir que se peguen a los moldes que se usan para hacer los comprimidos. Luego, la mezcla lubricada se prensa para obtener los comprimidos. El material inorgánico cargado con el agente bioactivo también se puede combinar con un excipiente inerte que fluye libremente y luego se puede prensar directamente para obtener comprimidos sin llevar a cabo los pasos de granulación o prensando en seco. Puede haber presente una capa protectora transparente u opaca que consiste en una capa de sellador Shellac, una capa de azúcar o material polimérico y una capa brillante de cera. A dichos recubrimientos se les pueden agregar tinturas para tener la capacidad de diferenciar entre diferentes unidades de dosificación.

Para el tratamiento de tejidos externos, por ejemplo de la boca y la piel, las formulaciones preferiblemente se aplican como un ungüento tópico o una crema. En el caso de la formulación para obtener un ungüento, el material inorgánico cargado con el agente bioactivo se puede emplear con una crema base ya sea parafínica o miscible en agua. Como alternativa, el material inorgánico cargado con el agente bioactivo se puede formular para obtener una crema con una base aceite en agua o una base agua en aceite.

El término "implante" denota un sistema de administración sólido de liberación modificada, que se deposita en cualquier tejido o cavidad corporal apropiado para formar un reservorio que migra lentamente hacia los tejidos y órganos que lo rodean y finalmente se distribuye sistémicamente. Sin embargo, en el arte no siempre se cumplen rígidamente dichas distinciones, y por lo tanto, se considera que el alcance de la presente invención incluye a los implantes líquidos y los depósitos sólidos, y aún a las formas sólidas y líquidas mixtas de cada uno de ellos.

También se incluyen los implantes que se disponen por debajo de la capa epidérmica de la piel, es decir entre la epidermis y la dermis de la piel del paciente que está siendo tratado. Un implante con dichas características se formulará de acuerdo con principios bien conocidos y con los materiales que se utilizan comúnmente en esta tecnología de administración, y se pueden preparar de manera tal que permitan obtener una liberación controlada, sostenida, y/o con retraso del ingrediente activo en la circulación sistémica del paciente. De manera ventajosa dicho tipo de implante se puede administrar fácilmente y se puede extraer mediante una incisión mínima o se puede aplicar usando un jeringa para implantes, cuyo uso para dicho propósito es bien conocido en el arte.

El sistema de administración sólido de liberación modificada también se puede aplicar parenteralmente en la forma de micropartículas mediante una jeringa, usando un vehículo líquido. Preferiblemente, las micropartículas se mezclan con el vehículo líquido para inyectarlas en un paciente. En una forma de realización, las micropartículas se mezclan con un solvente orgánico para producir un líquido o un gel que se puede inyectar a un paciente.

Otras formulaciones adaptadas para la aplicación tópica en la boca abarcan pastillas, comprimidos y enjuagues bucales.

Los siguientes ejemplos explican la invención sin restringirla.

Ejemplo 1

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador superior con una paleta pequeña, 7,6 cm de diámetro) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a la temperatura ambiente durante 10 min. Luego, la solución se enfría a 5,0°C seguido del agregado de 150 ml de TMOS sin agitación. Luego, la mezcla resultante se agita durante 30 min a 5,0°C y luego se calienta hasta 30°C durante otros 20 minutos. Después se detiene la agitación y se realiza una separación de fases (la solución cambia de transparente a un color blanco). Quince minutos después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 h y a 300 rpm durante toda la noche. Después de eso, el gel de sílice se vierte dentro de una botella de vidrio resistente a la presión y se estaciona en un autoclave con vapor durante 4 h a 110°C. El solvente se intercambia sobre un filtro de succión de vidrio en cuatro pasos: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada solvente y se filtra a sequedad. El gel de sílice semiseco se pone en una cápsula para evaporación que se cubre con un papel de filtro seguido de un paso de secado en un horno durante 5 días a 40°C.

El gel seco se calcina durante 4 h a 600°C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por intrusión de Hg y adsorción/ desorción de N_2 (medición por el método de BET). Además, se mide la distribución de tamaños de partícula por el método de difracción láser de Malvern.

La medición de las partículas de este Ejemplo y todos los demás se llevó a cabo usando los siguientes instrumentos:

Intrusión de Hg: PoreMaster 60 de Quantachrome Instruments, 1900 Corporate Drive Boynton Beach, Florida 33426 EE.UU.;

BET: Sistema para área superficial acelerada y porosimetría ASAP® 2420 de Micromeritics Instrument Corporation, 4356 Communications Drive, Norcross, GA 30093-2901, EE.UU.;

Malvern Mastersizer 2000 de Malvern Instrumentos Ltd, Enigma Business Park, Grovewood Road, Malvern, Worcestereshire WR14 1XZ, Reino Unido.

Tamaño de macroporo: 4,81 µm

Tamaño de mesoporo: 10,1 nm

Área superficial: 322 m^2/g

Distribución de tamaños de partícula: d_{10} = 6 µm, d_{50} = 22 µm, d_{90} = 92 µm

Ejemplo 2

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador superior con una hoja grande, 8,8 cm) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a la temperatura ambiente durante 10min. Luego, la solución se enfría a 5,0°C seguido del agregado de 150 ml de TMOS sin agitación. Luego, la mezcla resultante se agita durante 30 min a 5,0°C y luego se calienta hasta 30°C durante otros 20 minutos. Después se detiene la agitación y se realiza una separación de fases (la solución cambia de transparente a un color blanco). Quince minutos después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450rpm durante 3,5 h y a 300 rpm durante toda la noche. Después de eso el gel de sílice se vierte dentro de una botella de vidrio resistente a la presión y se estaciona en un autoclave con vapor durante 4 h a 110°C. El solvente se intercambia sobre un filtro de succión de vidrio en cuatro pasos: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada solvente y se filtra a sequedad. El gel de sílice semiseco se pone en el interior de una cápsula para evaporación que se cubre con un papel de filtro seguido de un paso de secado en un horno durante 5 días a 40°C.

El gel seco se calcina durante 4 h a 600°C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por intrusión de Hg y adsorción/ desorción de N_2 (mediciones por el método de BET). Además, se mide la distribución de tamaños de partícula por el método de difracción láser de Malvern.

Tamaño de macroporo: 3,99 µm

Tamaño de mesoporo: 10,2 nm

Área superficial: 321 m^2/g

Distribución de tamaños de partícula: d_{10} = 5 µm, d_{50} = 11 µm, d_{90} = 21 µm

Ejemplo 3

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador superior con una hoja grande, 8,8 cm) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a la temperatura ambiente durante 10 min. Luego, la solución se enfría a 5,0°C seguido del agregado de 150 ml de TMOS sin agitación. Luego, la mezcla resultante se agita durante 30 min a 5,0°C y luego se calienta hasta 30°C durante otros 20 minutos. Después se detiene la agitación y se realiza una separación de fases (la solución cambia de transparente a un color blanco). Treinta minutos después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 h y a 300 rpm durante toda la noche. Después de eso el gel de sílice se vierte dentro de una botella de vidrio resistente a la presión y se estaciona en un autoclave con vapor durante 4 h a 110°C. El solvente se intercambia sobre un filtro de succión de vidrio en cuatro pasos: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada solvente y se filtra a sequedad. El gel de sílice semiseco se pone en el interior de una cápsula para evaporación que se cubre con un

papel de filtro seguido de un paso de secado en un horno durante 5 días a 40°C.

El gel seco se calcina durante 4 h a 600°C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por intrusión de Hg y adsorción/ desorción de N_2 (mediciones por el método de BET). Además, se mide la distribución de tamaños de partícula por el método de difracción láser de Malvern.

Tamaño de macroporo: 1,7 µm

Tamaño de mesoporo: 10,1 nm

Área superficial: 321 m^2/g

Distribución de tamaños de partícula: d_{10} = 5 µm, d_{50} = 166 µm, d_{90} = 501 µm

Ejemplo 4

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador superior con una paleta pequeña, 7,6 cm) se mezclan 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea se disuelven en 300 ml de ácido acético 0,01 M y a la temperatura ambiente durante 10 min. Luego, la solución se enfría a 5,0°C seguido del agregado de 150 ml de TMOS sin agitación. Luego, la mezcla resultante se agita durante 30 min a 5,0°C y luego se calienta hasta 30°C durante otros 20 minutos. Después se detiene la agitación y se realiza una separación de fases (la solución cambia de transparente a un color blanco). Dos horas después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido gel se rompe groseramente con una espátula y después de eso se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 h y a 300 rpm durante toda la noche. Después de eso el gel de sílice se vierte dentro de una botella de vidrio resistente a la presión y se estaciona en un autoclave con vapor durante 4 h a 110°C. El solvente se intercambia sobre un filtro de succión de vidrio en cuatro pasos: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada solvente y se filtra a sequedad. El gel de sílice semiseco se pone en el interior de una cápsula para evaporación que se cubre con un papel de filtro seguido de un paso de secado en un horno durante 5 días a 40°C.

El gel seco se calcina durante 4 h a 600°C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por intrusión de Hg y adsorción/ desorción de N_2 (mediciones por el método de BET). Además, se mide la distribución de tamaños de partícula por el método de difracción láser de Malvern.

Tamaño de macroporo: 1,7 µm

Tamaño de mesoporo: 10,1 nm

Área superficial: 321 m^2/g

Distribución de tamaños de partícula: d_{10} = 5 µm, d_{50} = 166 µm, d_{90} = 501 µm

Ejemplo 5

En un matraz de tres bocas (equipado con un agitador superior con una hoja grande, 8,8 cm) se disuelven 30,45 g de PEO y 27,00 g de urea en 300 ml de ácido acético 0,01 M y se mezclan a la temperatura ambiente durante 10 min. Luego, la solución se enfría a 5,0°C seguido del agregado de 150 ml de TMOS sin agitación. Luego, la mezcla resultante se agita durante 30min a 5,0°C y luego se calienta hasta 30°C durante otros 20 minutos. Después se detiene la agitación y se realiza una separación de fases (la solución cambia de transparente a un color blanco). Treinta minutos después de la separación de fases, el gel de sílice semisólido se agita con una velocidad de 450 rpm durante 3,5 h y a 300 rpm durante toda la noche. Después de eso el gel de sílice se vierte dentro de una botella de vidrio resistente a la presión y se estaciona en un autoclave con vapor durante 4 h a 110°C. El solvente se intercambia sobre un filtro de succión de vidrio en cuatro pasos: agua purificada, ácido nítrico, agua purificada y agua/etanol (2:1). La sílice se lava cuatro veces con aproximadamente 200 ml de cada solvente y se filtra a sequedad. El gel de sílice semiseco se pone en el interior de una cápsula para evaporación que se cubre con un papel de filtro seguido de un paso de secado en un horno durante 5 días a 40°C.

El gel seco se calcina durante 4 h a 600°C con una velocidad de calentamiento de 50 K/h. El gel calcinado se analiza por intrusión de Hg y adsorción/ desorción de N_2 (mediciones por el método de BET). Además, se mide la distribución de tamaños de partícula por el método de difracción láser de Malvern.

Para el propósito de una subsiguiente rehidroxilación de la superficie de la sílice (transformación de grupos siloxano en grupos silanol hidrofílicos) el gel de sílice calcinado se suspende con agua en un vaso de precipitados que se pone en un autoclave durante 3 h a 130°C. Después de eso el gel rehidroxilado se lava con metanol sobre un filtro

de succión de vidrio hasta eliminar todo el solvente. Luego el gel de sílice se pone en una cápsula para evaporación recubierta con un papel de filtro y se seca en un horno durante 5 días a 40°C.

El material que se obtiene como resultado posee propiedades hidrofílicas debido a la maximización de los grupos silanol.

Tamaño de macroporo: 1,43 µm

Tamaño de mesoporo: 11,1 nm

Área superficial: 328 m^2/g

Distribución de tamaños de partícula: d_{10} = 3 µm, d_{50} = 25 µm, d_{90} = 562 µm

Ejemplo de carga del fármaco

Como modelo de fármaco se utilizó itraconazol, un agente antifúngico sintético de triazol, que es poco soluble en soluciones acuosas (1 ng/ml a pH 7 y 4 µg/ml a pH 1; véase Six, K. y colaboradores, *Eur J Pharm Sci* 24 (2005) 179-186).

El material de sílice de la presente invención se cargó con el fármaco itraconazol usando impregnación en estado húmedo. Para este propósito se disolvió 1,0 g de itraconazol en 130 ml de acetona a 53°C. Un matraz de tres bocas de 250 ml (calentado en un bao de agua a 60°C; equipado con un agitador superior y paleta) se llenó con 2,3 g de material de sílice sintetizado de acuerdo con el Ejemplo 5. La solución de itraconazol se agregó proporcionalmente (10 ml por paso de impregnación) al matraz mientras se evaporaba la acetona con una corriente de nitrógeno, sometido a agitación. El procedimiento de impregnación y luego de evaporación se repitió hasta evaporar toda la solución de itraconazol. Adicionalmente, el polvo que se obtuvo se secó al vacío a 40°C durante toda la noche. Como resultado se deseó llegar a una carga de fármaco objetivo del 30% en peso.

Las velocidades de disolución de la formulación cargada de itraconazol que se preparó como se dijo anteriormente y el itraconazol cristalino puro se midieron usando el Aparato II medidor de disolución de la USP (paleta rotativa) con muestreo UV en línea y sistema de medición (condiciones: fluido gástrico simulado (SGF, por las siglas en inglés de *Simulated Gastric Fluid*) sin pepsina; recipiente de 1000 ml; 37°C; 75 rpm; dodecil sulfato de sodio (SDS) al 0,1%).

Las muestras cargadas de itraconazol que se analizaron contenían 50 mg de itraconazol, que se confirmó por cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) con detector UV, el itraconazol cristalino puro se detectó en la misma cantidad (50 mg).

La Figura 1 resume las velocidades de disolución de las muestras que se analizaron.

REIVINDICACIONES

1. Un proceso para producir un material inorgánico particulado compuesto de óxido de silicio, donde el material particulado comprende mesoporos y macroporos y el proceso incluye los siguientes pasos:

(a) disolver (i) un polímero soluble en agua u otro agente formador de poros y (ii) un precursor de un agente disolvente de la matriz en un medio que promueve la hidrólisis del compuesto metalorgánico (véase el paso b);

(b) mezclar un compuesto metalorgánico o una mezcla de compuestos metalorgánicos que contienen ligandos hidrolizables para promover la reacción de hidrólisis;

(c) solidificar la mezcla mediante una transición sol-gel, preparando un gel que tiene dos dominios de fases tridimensionales interconectados, uno rico en solvente, el otro rico en el componente inorgánico en el cual están contenidos los poros superficiales;

(d) desintegrar el gel para obtener partículas;

(e) liberar el agente disolvente de la matriz de su precursor, mediante lo cual el agente disolvente de la matriz modifica la estructura de dicho componente inorgánico;

(f) eliminar el solvente mediante un secado por evaporación y/o tratamiento térmico.

2. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 que además incluye el paso (g) de calcinar las partículas..

3. Un proceso de acuerdo con la reivindicación 1 y/o 2, donde los macroporos tienen una media del diámetro ≥ 0,1 µm y los mesoporos tienen una media del diámetro entre 2 y 100 nm.

4. Un proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 3, donde dicho precursor del agente disolvente de la matriz es un compuesto con un grupo amido o un grupo alquilamido, preferiblemente urea.

5. Un proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 4, donde el paso (e) se ejecuta por agitación con un agitador.

6. Un proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 5, donde el agente formador de poros consiste en un tensioactivo no iónico.

7. Un material inorgánico particulado compuesto de óxido de silicio, donde el material particulado comprende macroporos y mesoporos, donde los macroporos tienen una media del diámetro ≥ 0,1 µm y los mesoporos tienen una media del diámetro entre 2 y 100 nm, que se puede obtener por un proceso de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 1 a 6.

8. Un material inorgánico particulado mesoporoso de acuerdo con la reivindicación 7, donde dicho material tiene una forma irregular no esférica.

9. Un sistema de administración de liberación modificada que comprende un agente bioactivo y material inorgánico particulado mesoporoso de acuerdo con la reivindicación 7 y/o 8.

10. Un sistema de administración de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 9, donde el agente bioactivo consiste en un fármaco.

11. Un sistema de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 9 y/o 10, donde el agente bioactivo tiene una solubilidad en agua que es < 10 mg/ml, preferiblemente entre 0,1 mg/ml a 5 mg/ml y más preferiblemente entre < 1 mg/ml.

12. Un sistema de liberación modificada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 11, donde el agente bioactivo está presente en una cantidad de entre 0,1 y 90% en peso, preferiblemente entre 0,2 y 75% en peso, más preferiblemente entre 5 y 40% en peso aún más preferiblemente entre 10 y 30% en peso,

13. Un sistema de liberación modificada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 12, donde dicho sistema es una forma para administración oral o tópica o parenteral.

14. Un sistema de liberación modificada de acuerdo con la reivindicación 13, donde la forma para administración oral consiste en comprimidos o cápsulas, un polvo, o grageas, la forma para administración tópica es un ungüento, una

crema, un polvo o una suspensión y la forma para administración parenteral consiste en micropartículas o un implante.

15. El uso no terapéutico de un sistema de liberación modificada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 14 para la administración de por lo menos un agente bioactivo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

16. El uso de acuerdo con la reivindicación 15, donde dicha administración al mamífero es una administración oral o tópica o parenteral, preferiblemente una administración oral.

17. Un sistema de liberación modificada de acuerdo con una o más de las reivindicaciones 9 a 14 para la administración de por lo menos un agente bioactivo terapéuticamente activo a un mamífero, preferiblemente a un ser humano.

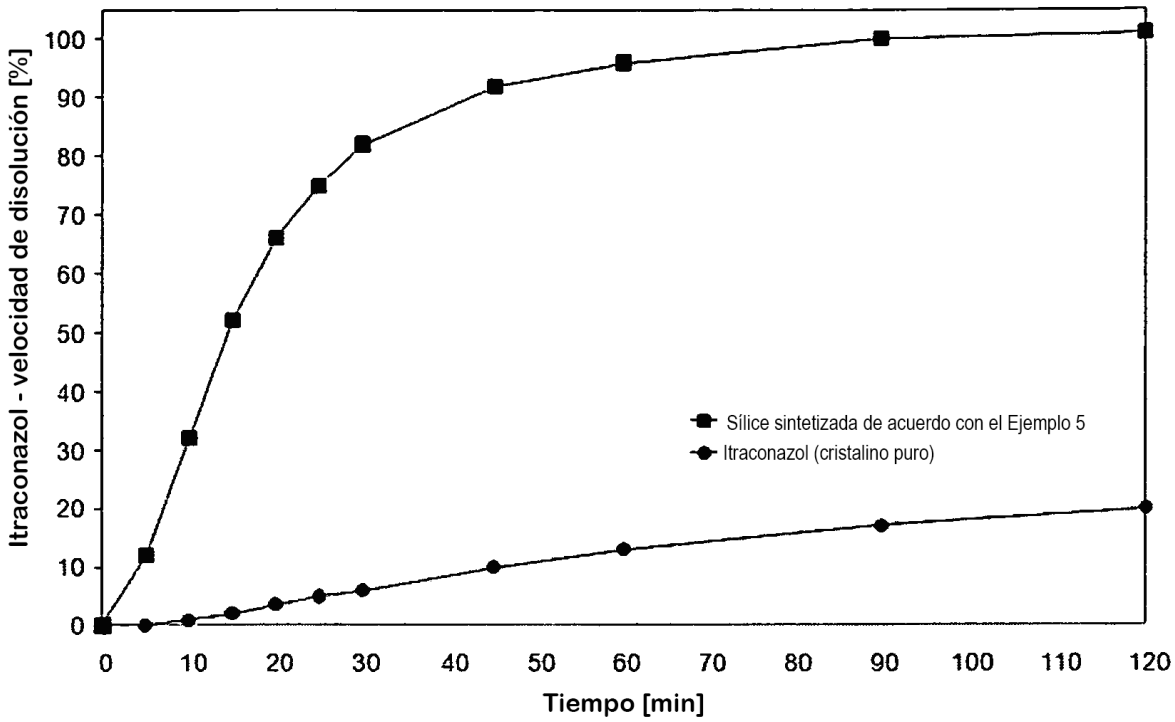

Figura 1: Velocidad de disolución del itraconazol